

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

992

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre DUSSERRE

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Dijon

Assistant d'Anatomie Pathologique à l'Ecole Nationale de Médecine de Dijon

Diplômé de Chimie Biologique

Né le 13 Mai 1932, à Meursault (Côte-d'Or)

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1962

Phospholipides et stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes

Etude anatomo-pathologique, biochimique et expérimentale

•

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de l'Ecole Nationale de Médecine
et du Laboratoire de Chimie Biologique
de la Faculté des Sciences de Dijon

Président : DELARUE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre DUSSERRE

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Dijon

Assistant d'Anatomie Pathologique à l'Ecole Nationale de Médecine de Dijon

Diplômé de Chimie Biologique

Né le 13 Mai 1932, à Meursault (Côte-d'Or)

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1962

**Phospholipides
et stroma-réaction cancéreuse
à cellules épithélioïdes**
Etude anatomo-pathologique, biochimique et expérimentale

•

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de l'Ecole Nationale de Médecine
et du Laboratoire de Chimie Biologique
de la Faculté des Sciences de Dijon

Président : DELARUE, Professeur



IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÈGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) .	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FINCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Bouicaud</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) :	
BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . .	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . . .	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . .	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ;
MM. ABELANET (R.); BUSSER (F.);
CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.),
m. conf. ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL
(L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOU-
RILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS
(J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.);
JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Phy- sique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER
(G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* ;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLAN-
CHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);
M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.* ;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HA-
DENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN
(P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-
ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL
(M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU
(F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.);
GAUDART d'ALLAINES (Cl. de); GER-
MAIN (A.); LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.);
LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI
(J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX
(P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉPER (J.); MAU-
RICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHEL (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER
(J.); POUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE
(A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COU-
RY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIM-
BERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE
(Cl.); LESOBRE (R.); MACREZ (C.);
MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZI-
CONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROS-
SIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.* ;
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf. , *pr. s. ch.* ; GREMY (F.), *m.*
conf. ; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAÏROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-ptisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
 FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
 M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
 MARCHE (J.).

Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
 MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
 M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque,
 Conservateur du Musée d'Histoire de la
 Médecine M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
 Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
 QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556009_0004

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*Il était pour nous le guide affectueux et
le sage conseiller dont le départ prématuré
nous a profondément affecté.*

*Nous aurions tant aimé lui offrir ce
travail...*

A MA MÈRE

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELARUE

Professeur de la Chaire d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le grand honneur de s'intéresser à notre sujet de thèse et d'accepter la présidence de notre jury.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CABANNE

Professeur d'Anatomie Pathologique
à l'Ecole Nationale de Médecine de Dijon

Il a bien voulu nous prendre, il y a quatre ans, comme assistant dans son laboratoire et nous a donné le goût de l'anatomie pathologique par un enseignement de grande valeur, prodigué chaque jour, sans relâche.

Que ce travail de recherche dont le thème lui est cher soit un gage, modeste mais sincère, de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. BARON

Professeur de Chimie Biologique
à la Faculté des Sciences de Dijon

*Il nous a accueilli avec la plus grande
bienveillance dans son équipe de chercheurs
et nous lui devons toute notre formation
biochimique.*

*Une partie de cette thèse n'aurait pu être
réalisée sans son aide compétente et effi-
cace.*

Nous le remercions bien vivement.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUICHARD

Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux de Lyon

Depuis deux ans, nous avons le privilège de suivre son brillant enseignement anatomo-clinique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. FÉROLDI

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. TOMMASI

Ils nous accueillent toujours avec bienveillance dans leur laboratoire et leurs conseils nous sont précieux.

Nous tenons à leur témoigner notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. COUDERC

Anatomo-Pathologiste au Centre Hospitalier Régional de Grenoble

Il nous a aidé avec beaucoup de sympathie à rassembler un matériel d'étude précieux.

Nous l'en remercions bien amicalement.

A MADEMOISELLE NICOLE NOVAT

Chef de Travaux de Chimie Biologique
à la Faculté des Sciences de Dijon

ET A MONSIEUR LE DOCTEUR E. BÉRANGER

Assistant de Chimie Biologique
à la Faculté des Sciences de Dijon

Ils ont pris une part effective à notre travail et nous les remercions de cette aide aussi amicale que compétente.

A TOUS LES COLLABORATEURS ET COLLABORATRICES
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE DE DIJON
ET DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
DE LA FACULTE DES SCIENCES DE DIJON

Nous leur devons beaucoup et nous les assurons de toute notre sympathie.

A NOS CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BARRY

Chirurgien des Hôpitaux de Dijon

Il a été pour nous un conférencier de grande valeur.

Nous tenons à lui exprimer nos sentiments respectueux et reconnaissants.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CL. KLEPPING

Médecin des Hôpitaux de Dijon

Il nous a prodigué depuis le début de nos études médicales un enseignement clinique aussi précieux que dévoué.

Nous aimons à lui témoigner ici notre reconnaissance et notre amitié.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE DE DIJON
ET DES HOPITAUX DE DIJON

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VEILLET

Médecin des Hôpitaux de Dijon

*Il nous a conseillé et encouragé dans la
voie que nous nous étions tracée.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre pro-
fonde et respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. BOUHEY

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Dijon

*Nous avons travaillé à ses côtés pendant
deux semestres d'Internat et nous le remer-
cions bien vivement des marques de sym-
pathie qu'il nous a toujours témoignées.*

A MON AMI

LE DOCTEUR ROBERT MICHIELS

Assistant d'Anatomie Pathologique

*Il est pour nous un camarade d'Internat
et un compagnon de travail sympathique
et sûr.*

A TOUS NOS AMIS DE L'INTERNAT

*Nous faisons pour eux des vœux sin-
cères de réussite.*

Introduction

Chacun sait que des cellules épithélioïdes se rencontrent, isolées, réparties en nappes polymorphes ou ordonnées en follicules typiques en union avec des cellules géantes, dans des circonstances pathologiques aussi diverses que l'infection tuberculeuse, la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, quelques inflammations chroniques et la stroma-réaction de certains cancers, pour ne citer que les aspects lésionnels les moins rares.

Dans le cas de la tuberculose, il est prouvé, depuis les travaux de F. SABIN, de ses collaborateurs et des expérimentateurs intéressés par ses recherches, que cette structure cellulaire épithélioïde apparaît dans les tissus sous l'action de facteurs biochimiques précis. Et parmi ces derniers, la fraction phospho-lipidique extraite des bacilles de Koch, l'acide phtioïque ainsi que l'acide mycolique jouent un rôle de premier plan. Le fait est tellement exact que J. FRÉDÉRIC et J. RACADOT ont réussi à obtenir la métamorphose d'histiocytes, en cellules épithélioïdes par adjonction du Pmko de Mademoiselle N. CHOUCROUN, c'est-à-dire d'un extrait lipo-polysaccharidique de bacilles tuberculeux, à des cultures de tissu conjonctif et musculaire strié d'embryons de poulet.

Dans le domaine de la sarcoïdose et dans celui des granulomes silicotiques, il est parallèlement avancé par des auteurs comme J. FALLON, comme O. REFVEM, ou comme A. COLLET et H. DANIEL- MOUSSARD, que le taux des phospholipides est augmenté de façon significative au niveau de lésions spontanées ou expérimentalement réalisées, riches en cellules épithélioïdes, et intéressant les poumons, le conjonctif ou la séreuse péritonéale.

Des conclusions de même sens sont encore proposées pour des processus inflammatoires beaucoup plus communs, tels que les prostatites et les orchio-épididymites résorptives dont l'Ecole Anatomopathologique strasbourgeoise a récemment repris l'étude. Et dans un ordre d'idées voisin, MULLANEY vient de démontrer, à l'aide d'ingénieuses interventions chez le rat, que l'envahissement du tissu cellu-

leux scrotal par le liquide séminal, dont l'abondance en lipoides et en nucléo-protéines est bien connue, aboutissait à l'apparition d'un granulome épithélioïde caractéristique.

Le problème de la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes n'a pas encore fait l'objet de recherches biochimiques et expérimentales aussi détaillées. Il est généralement admis que certaines tumeurs malignes, les séminomes-goniomes testiculaires et ovariens en particulier, possèdent un stroma pourvu de nombreuses cellules épithélioïdes, comparables à celles de l'inflammation tuberculeuse spécifique. On suppose, sans preuve formelle, du reste, que la présence de ces cellules épithélioïdes dépend de substances lipoidiques libérées par la nécrose des tissus néoplasiques. Entre de pareilles substances et par comparaison avec les mécanismes biochimiques qui viennent d'être évoqués, MM. J.-F. MARTIN et F. CABANNE ont spécialement incriminé les phospholipides. Et sur les conseils de l'un d'entre eux, nous avons essayé de mettre ces phospholipides en évidence, puis de les doser dans le parenchyme de tumeurs variées. Nos investigations ont porté jusqu'alors sur 16 séminomes-goniomes et dysembryomes malins testiculaires ou ovariens ainsi que sur 9 testicules normaux. Elles se sont déroulées conjointement au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Ecole Nationale de Médecine de Dijon et au Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de la même ville. Elles font l'objet de la présente thèse de Doctorat en Médecine et nous en rapporterons les étapes en les groupant dans les cinq parties suivantes :

- Une première partie de généralités nous permettra de faire le point de la question.
- Une seconde partie comportera l'exposé de nos méthodes de recherches des phospholipides dans les tissus et précisera le détail de nos résultats.
- Une troisième partie résumera les tentatives de reproduction expérimentale de la réaction épithélioïde chez le rat, qu'il nous a semblé logique d'entreprendre à la lumière des renseignements biochimiques que nous avons obtenus.
- Une quatrième partie sera un essai de synthèse basé sur les documents que nous avons pu recueillir.
- Une dernière partie rassemblera enfin, sous forme d'archives, les protocoles anatomo-cliniques et expérimentaux issus de nos observations.

PREMIERE PARTIE

Généralités

Avant d'étudier les corrélations susceptibles d'exister entre la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes et les phospholipides, il faut nous astreindre à trois rappels d'ordre général :

1° Un rappel d'ordre histopathologique concernant la morphologie de la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes.

2° Un rappel des idées actuellement émises sur l'histogénèse de cette stroma-réaction à cellules épithélioïdes.

3° Un rappel très schématique de la structure chimique des phospholipides.

CHAPITRE PREMIER

ASPECTS MORPHOLOGIQUES DE LA STROMA-REACTION CANCEREUSE A CELLULES EPITHELIOIDES

Les cellules épithélioïdes qui donnent une physionomie originale au stroma de certains cancers possèdent des caractères cytologiques, histologiques et topographiques qui méritent d'être passés en revue.

I. — ASPECTS CYTOLOGIQUES

Ces cellules épithélioïdes ne présentent, bien souvent, à la coloration standard, qu'une silhouette peu différente de celle qui est observée dans la tuberculose.

— De façon habituelle, il s'agit de cellules allongées aux contours imprécis, faisant penser à l'existence d'anastomoses entre elles ; le noyau est pâle, finement réticulé et le cytoplasme acidophile est granuleux, plus rarement homogène.

— Cependant, une analyse détaillée des éléments, permet de retenir que certains sont de taille plus grande, arrondis ou polyédriques, que les limites cytoplasmiques sont plus tranchées, avec un cytoplasme très acidophile et particulièrement granuleux, parsemé plus rarement de micro-vacuoles à la limite de la visibilité.

Ces éléments épithélioïdes voisinent assez souvent avec des lipophages à noyau sphérique, régulier, central ou excentrique, à chromatine finement granuleuse. Leur cytoplasme claire d'allure spongiocytaire comprend de nombreuses vacuoles de tailles inégales, optiquement vides, correspondant aux fantômes des lipides dissous par la préparation.

Il s'y ajoute des histiocytes communs et toutes les formes de passage entre ces derniers et les lipophages d'une part, puis les cellules épithélioïdes d'autre part, peuvent être aperçus.

Quoi qu'il en soit, ces types cytologiques n'apparaissent pas de manière anarchique dans le stroma cancéreux, mais ils se groupent selon des modalités diverses.

II. — ASPECTS HISTOLOGIQUES

A) Les cellules épithélioïdes parsèment fréquemment les massifs néoplasiques sans aucune systématisation, ou se répartissent en petits amas de trois ou quatre éléments, parmi des cellules tumorales, tantôt vivaces, tantôt dégénératives ou nécrosées. De temps à autre quelques lymphocytes et même un ou deux plasmodes plurinucléés et les accompagnent. Elles construisent en somme une véritable *stroma-réaction diffuse à cellules épithélioïdes*.

Cette disposition peut prendre naissance dans toutes les tumeurs malignes, mais elle intéresse quelque néoformations de manière élective. Sa découverte est habituelle dans les séminomes-gonionomes où P. MASSON l'a décrite avec précision depuis de nombreuses années.

B) Dans d'autres circonstances, les cellules épithélioïdes se réunissent sur un mode plus complexe. Elles s'assemblent en trainées denses, en files irrégulières ou en modules aux contours imprécis. Elles constituent même de véritables travées aux directions variées qui s'enchevêtrent avec les cordons cancéreux. Des lymphocytes et des plasmodes leur sont occasionnellement adjoints. Il s'agit alors d'une *stroma-réaction nodulaire ou trabéculaire à cellules épithélioïdes* qui se localise le plus souvent autour des vaisseaux et paraît se mouler sur des axes artériolaires.

Un autre caractère frappant d'une pareille stroma-réaction réside dans sa juxtaposition coutumière mais inconstante à des zones de désintégration cancéreuse. Dans de multiples néoplasmes aux implantations les plus variées, les cellules épithélioïdes se rangent régulièrement en palissade sur une ou plusieurs couches d'épaisseur autour de plages tissulaires dégénératives, où les contours cellulaires s'estompent et où persiste seul un amas granuleux fortement éosinophile ponctué de débris nucléaires. Il est sûr que leur présence est liée à celle des foyers nécrotiques, et ces dispositifs nodulaires qui ressemblent parfois à des follicules tuberculeux au centre caséifié ont donné lieu depuis longtemps à des descriptions maintenant classiques. Il importe de noter cependant qu'une nécrose caséieuse typique n'y est jamais découverte et que les colorations de Ziehl sur lames, pratiquées en semblable occasion, n'ont jamais permis à aucun chercheur d'y déceler des bacilles de Koch. Malgré la valeur relative

que l'on est en droit d'accorder à cette recherche, et sans nier la réalité d'authentiques associations de cancer et de tuberculose, il paraît donc établi que la plupart du temps, les groupements épithélioïdes que nous décrivons ne traduisent aucunement l'intervention de germes acido-alcoolo-résistants.

C) Mais une troisième forme beaucoup plus rare de stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes a pu être décrite : elle se définit par la construction de véritables follicules sarcoïdes épars dans les massifs cancéreux et dans un stroma inflammatoire commun. Il s'agit de structures agencées en rosaces ou en images polycycliques, isolées ou conglomérées par trois ou quatre. Chaque groupe possède réglementairement son contingent épithélioïde prédominant dans lequel s'éparpillent des lymphocytes et d'exceptionnels plasmocytes ainsi que des cellules géantes le plus souvent centrales. À sa périphérie, chacun d'eux se continue de manière indistincte avec les tissus voisins ou bien se cerne de sclérose conjonctive ou hyaline. Une armature fibrillaire les soutient d'ailleurs ; collagène et réticulinique, elle construit un réseau circulaire et radiaire entrecroisé, rarement interrompu, sauf peut-être dans la région centrale où se dessinent alors quelques pinceaux de nécrose fibrinoïde. C'est donc une sorte de follicule sarcoïde qui se trouve construit dans tous ses détails et qui force à individualiser une *stroma-réaction sarcoïde à cellules épithélioïdes*.

III. — ASPECTS TOPOGRAPHIQUES

Les trois types de stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes que nous venons d'évoquer se développent soit dans le parenchyme tumoral lui-même, soit à quelque distance de lui. Ils réalisent ainsi suivant les cas une stroma-réaction épithélioïde tantôt locale, tantôt régionale.

A) STROMA-REACTION LOCALE A CELLULES EPITHELIOIDES

Ses aspects varient avec la nature de la tumeur et les rapports qu'elle contracte avec le tissu cancéreux.

1. NATURE DE LA TUMEUR

Nous avons déjà précisé que les séminomes-goniomes avaient le privilège de susciter la métamorphose épithélioïde et nous avons pu

noter que le phénomène intéressait aussi bien les séminomes testiculaires que les « dysgerminomes » ovariens. Cependant ce n'est pas une règle absolue, car certains d'entre eux ne suscitent qu'une stroma-réaction lympho-histiocytaire commune et aucun élément épithélioïde ne peut être retrouvé sur les divers prélèvements successifs effectués à leur niveau. Les dysembryomes immatures embryonnaires ne sont pas exempts non plus de stroma-réaction épithélioïde mais, le fait est beaucoup plus rare.

D'autres carcinomes peuvent aussi présenter dans leur stroma des formations épithélioïdes : les carcinomes mammaires, ceux du corps ou du col utérins, de l'estomac, des voies biliaires, des conduits aéro-digestifs supérieurs, des téguments, ou même des glandes salivaires, pour n'énumérer que les implantations les plus souvent signalées.

À vrai dire, il semble bien que toutes les tumeurs malignes ou presque, soient occasionnellement capables de posséder un stroma orné de cellules épithélioïdes ; mais dans la règle cette composante épithélioïde reste partielle et non prédominante sauf, répétons-le, dans les séminomes-goniomes.

2. RAPPORT AVEC LA STRUCTURE DU TISSU CANCÉREUX

Sans vouloir être trop systématique, nous attribuerons deux sièges principaux aux éléments épithélioïdes intra-tumoraux : les zones de nécrose, les zones vivaces.

— Les zones de nécrose, nous l'avons vu, voisinent volontiers avec de petits follicules épithélioïdes ou se montrent cernées sur tout ou sur une partie seulement de leur pourtour par une palissade irrégulière des mêmes éléments. Parfois ces derniers circonscrivent des cellules tumorales dont l'examen attentif met en évidence des signes plus ou moins marqués de dégénérescence nucléaire et cytoplasmique.

— Les zones tumorales vivaces peuvent, elles encore, être pourvues de petits amas épithélioïdes, d'éléments isolés et de plasmods semés dans les boyaux néoplasiques qu'aucun foyer de nécrose n'adultère. On peut même en rencontrer au sein d'un stroma bien vascularisé, assez loin des tissus cancéreux.

B) STROMA-REACTION REGIONALE A CELLULES EPITHELIOIDES

Dans ces cas précis, peu fréquents, les aspects histologiques les plus volontiers détectés sont ceux d'une stroma-réaction sarcoïde à

cellules épithélioïdes remaniant les ganglions lymphatiques qui drainent la zone de prolifération néoplasique.

Ils se rencontrent, par exemple, dans les ganglions lymphatiques axillaires satellites de carcinomes mammaires, et pour notre part, sur 268 cas retenus dans une statistique récente de ces carcinomes, nous les avons identifiés 6 fois. P. LAURY, A. LARCAN et B. PEARSON rapportent deux adénopathies sarcoïdosiques de cancer bronchique et discutent à ce propos l'association possible de cancer et de maladie de Besnier-Bœck, en retenant toutefois, comme la plus vraisemblable, l'hypothèse d'une réaction sarcoïdosique secondaire au néoplasme. DUREUX et RAUBER signalent pareillement un cas de leucose et de sarcoïdose en les interprétant également comme une réaction secondaire au processus leucémique. GHERARDI, quant à lui, décrit des structures identiques dans les ganglions lymphatiques du hile du foie, au cours d'un cancer des voies biliaires et admet sans réserve que les nodules sarcoïdes régionaux sont l'expression morphologique d'un processus latent qui se développe secondairement sous l'action du carcinome des voies biliaires. Il émet en outre l'hypothèse qu'ils représentent le témoin histologique d'une résistance de l'organisme à l'envahissement néoplasique.

Nous voyons la variété des problèmes d'ordre diagnostique et pathogénique posés par de telles lésions. Et si la stroma-réaction locale de type diffus, nodulaire ou trabéculaire peut être facilement interprétée, il n'en est pas de même de cette stroma-réaction régionale de type sarcoïde dont K. LENNERT vient de dresser un historique et une synthèse remarquables pour le volume du « Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie » de LUBARSCH et HENKE, consacré aux ganglions lymphatiques.

En fait, dans la pratique, le contexte clinique permet le plus souvent de trancher, puisque la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann authentique apparaît comme une affection généralisée, à localisations multiples, qui s'oppose au caractère isolé et circonscrit des structures sarcoïdes de la stroma-réaction régionale à cellules épithélioïdes.

CHAPITRE DEUXIEME

HYPOTHESES HISTOGENETIQUES CONCERNANT LA STROMA-REACTION CANCEREUSE A CELLULES EPITHELIOIDES

Il est évident que dans les rares observations dans lesquelles tumeurs malignes et tuberculose évoluent de concert, c'est le bacille de Koch, ou plus exactement ses constituants lipoidiques, qui prennent la responsabilité des formations épithélioïdes intriquées aux boyaux néoplasiques. Sans doute en est-il encore ainsi, toutes choses égales par ailleurs, pour les exceptionnelles intrications de cancer et de syphilis, de lèpre ou de mycose dont la littérature médicale fait périodiquement état. Dans tous ces cas, l'agent microbien intervient non par lui-même, mais par l'intermédiaire des produits chimiques que sa présence libère dans les tissus.

Tout permet de supposer qu'un même processus à déterminisme chimique suscite la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes dont nous avons dressé le tableau morphologique dans les lignes qui précèdent. Les ouvrages classiques l'admettent comme un fait acquis et OBERLING écrit, dans les généralités sur le cancer du dernier *Traité de Médecine française*, au sujet des éléments macrophagiques et plasmodiaux du stroma : « Leur présence traduit l'existence de phénomènes résorptifs ayant pour objet les produits de désintégration des tissus cancéreux, probablement des lipides. » Cela revient à dire, sous l'angle histogénétique, que les lipides libérés par la nécrobiose des éléments néoplasiques provoquent localement la transformation épithélioïde des éléments du stroma. Et comme il est prouvé depuis longtemps que les parenchymes cancéreux contiennent une proportion notable de cholestérol et de phospholipides, soit sous forme de produits hormonaux ou non, élaborés par les cellules, soit sous l'aspect de substances mortifiées, rien ne contredit de prime abord cette hypo-

thèse dont nous avons déjà dit qu'elle cadrerait parfaitement avec les phénomènes de pathologie générale concernant les inflammations spécifiques, tuberculeuses ou autres.

Il est certain que le jumelage habituellement noté entre les structures épithélioïdes et les plages de nécrose tumorale constitue de surcroît un argument de premier ordre en faveur d'une semblable conception biochimique. Le rapprochement est moins net et exige un raisonnement plus serré lorsqu'on envisage la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes qui orne des zones carcinomateuses vivaces ou des ganglions lymphatiques régionaux.

A vrai dire, il n'est pas rare que dans ces dernières occasions, les constructions épithélioïdes soient assez proches de foyers de désintégration néoplasique ou voisinent avec des nappes d'histiocytes lipophagiques, des granulomes de résorption lipoïdique, voire même des lésions d'endartérite lipidique comme on en voit dans les cancers du col utérin traités par application de radium. MM. J.-F. MARTIN et F. CABANNE ont rapporté un exemple frappant d'une telle juxtaposition. Et dans un article consacré aux granulomes tuberculoïdes localisés aperçus dans des carcinomes, SYMMERS met en exergue des rapprochements du même genre. Nous pouvons alors imaginer que les substances lipoïdiques libérées par l'adulération des boyaux néoplasiques sont véhiculées à plus ou moins courte distance par le torrent circulatoire et président à l'élaboration des aspects épithélioïdes en pleines régions non dégénératives, comme dans les ganglions lymphatiques. C'est du reste peut-être à ce mécanisme invoqué qu'est due l'implantation relativement fréquente des amas épithélioïdes autour de capillaires sanguins ou lymphatiques.

Aussi bien posons-nous comme base de départ à nos recherches que la stroma-réaction à cellules épithélioïdes possède des relations étroites avec la teneur des tissus tumoraux en phospholipides. C'est la raison majeure pour laquelle nous avons voulu détecter ces phospholipides dans certains parenchymes cancéreux. Et puisque la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes nous a semblé particulièrement développée dans les séminomes-gonïomes des gonades, c'est à ce dernier groupe de néoplasmes que nous nous sommes spécialement intéressés, tout en faisant porter nos explorations, à titre de contrôle, sur d'autres affections malignes et sur des organes normaux.

Il va sans dire que nous avons essentiellement en vue les structures épithélioïdes caractéristiques du stroma. Nous avons bien pris soin de les distinguer des petits amas de cellules de Leydig fréquemment aperçus en périphérie des séminomes ainsi que des vestiges sertoliens occasionnellement inclus dans les nappes tumorales. Ces deux aspects

sur lesquels plusieurs pathologistes ont attiré l'attention depuis quelques années, en particulier Ch. GΟΥΥΓΟΥ en France et UMIKER en Amérique, peuvent parfois prêter à confusion. Une analyse détaillée permet de les reconnaître sans trop de peine. Nous signalons à leur propos et pour ne plus y revenir que nous les avons curieusement retrouvés au cours de nos recherches expérimentales, à la périphérie de certains granulomes testiculaires munis ou non de cellules épithélioïdes.

CHAPITRE TROISIEME

STRUCTURE CHIMIQUE DES PHOSPHOLIPIDES

Les phospholipides possèdent une formule et des propriétés chimiques relativement complexes dont certaines particularités ont été mises à profit pour nos tentatives d'identification.

Compte tenu de leur formule chimique, on peut les classer en trois grandes catégories :

- 1) Les phospholipides munis d'un acide glycérophosphorique qui comprennent :
 - les glycérophosphatides ;
 - les acétal phosphatides (dont nous ne parlerons pas).
- 2) Les sphingophosphatides dans la molécule desquels le glycérol est remplacé par la sphingosine.
- 3) Les inositolphosphatides que nous citerons seulement pour mémoire.

Nous tenons à préciser que notre intérêt s'est porté sur les glycérophosphatides pour plusieurs raisons :

— Raisons théoriques : les sphingophosphatides sont les constituants principaux des tissus nerveux et ne participent que pour une part infime au métabolisme de nos tumeurs, alors que les glycérophosphatides y jouent un rôle incontesté.

— Raisons techniques : dans nos conditions de travail, il nous était relativement facile de nous procurer des glycérophosphatides et de les mettre en évidence par chromatographie.

Rappelons donc, sans y insister, la structure chimique des glycérophosphatides et celle des sphingophosphatides.

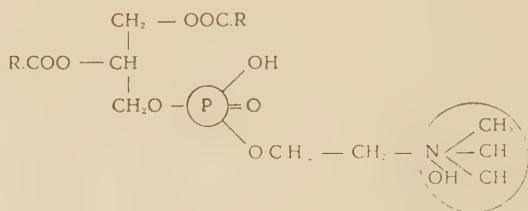
I. — GLYCÉROPHOSPHATIDES

Ils comprennent essentiellement trois corps :

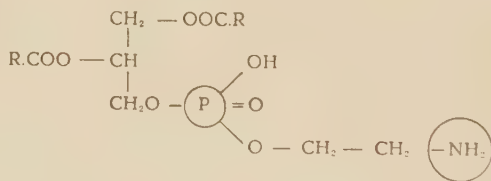
- 1) Les phosphatidylcholines ou lécithines.
- 2) Les phosphatidyléthanolamines ou céphalines 1^{er} groupe.
- 3) Les phosphatidylsérines ou céphalines 2^e groupe.

En voici la formule :

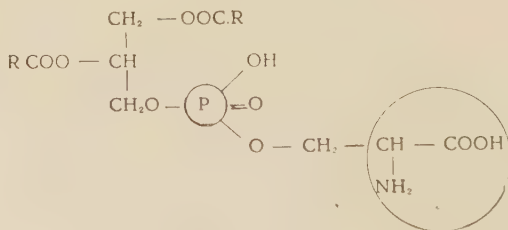
1) *Phosphatidylcholines ou lécithines*



2) *Les phosphatidyléthanolamines ou céphalines 1^{er} groupe*

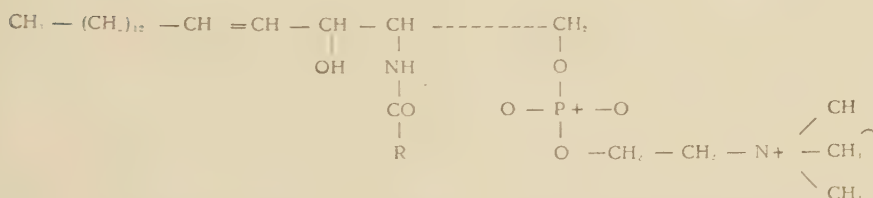


3) *Phosphatidylsérines ou céphalines 2^e groupe*



II. — LES SPHINGOPHOSPHATIDES

Leur formule générale est la suivante :



Le radical « R » est un acide **gras** saturé du type acide stéarique ou acide palmitique. Il peut être également un acide insaturé, l'acide lignocérique par exemple.

Un bref coup d'œil sur ces formules nous montre que chacun des corps qui nous intéresse possède un atome de phosphore, fait de première importance pratique, sur lequel nous allons insister.

Il nous indique aussi que les lécithines se différencient avant tout des céphalines par leur radical :



A l'opposé, ces céphalines font état d'un radical NH_2 libre dont les lécithines sont dépourvues. Nous aurons l'occasion de revenir sur l'importance de ces différences structurales.

DEUXIEME PARTIE

Recherche des phospholipides intra-tissulaires

Cette recherche a été effectuée par technique histochimique ; par mesure quantitative du phosphore et par appréciation qualitative de certains phospholipides à partir de la chromatographie sur papier. Elle a porté sur un matériel d'étude qu'il nous faut tout d'abord passer en revue.

MATERIEL D'ETUDE

Nous avons pu réunir 25 pièces anatomiques. La plupart d'entre elles proviennent du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Ecole Nationale de Médecine de Dijon auquel nous sommes attaché depuis quatre ans comme assistant. Les autres nous ont été aimablement confiées par le Docteur P. COUDERC, chargé du Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier Régional de Grenoble ; nous lui en sommes infiniment reconnaissant.

Ce matériel comprend :

- 9 testicules normaux provenant de la nécropsie de malades d'âges variés décédés d'affections diverses.
- 16 tumeurs testiculaires ou ovariennes extirpées par intervention chirurgicale.

Classées suivant leur nature histologique, ces tumeurs se répartissent comme suit :

- 10 séminomes-goniomes dont :
 - 6 intéressant un seul testicule ;
 - 2 développés sur chacun des testicules d'un même malade ;
 - 2 siégeant sur chaque ovaire d'une même fillette.
- 5 dysembryomes immatures embryonnaires testiculaires.
- 1 lymphosarcome lymphoblastique testiculaire.

Groupées selon l'aspect de leur stroma, elles se rangent en deux seules catégories :

- 8 tumeurs testiculaires ou ovariennes (7 séminomes-goniomes et 1 dysembryome) bénéficient d'une stroma-réaction épithélioïde typique.
- 8 tumeurs testiculaires et ovariennes ne sont pourvues que d'une stroma-réaction commune (3 séminomes-goniomes, 4 dysembryomes et 1 lymphosarcome).

C'est sur un tel ensemble que depuis 1959 nous poursuivons les diverses recherches qui seront exposées dans les trois chapitres suivants.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE HISTOCHIMIQUE

Pour essayer de différencier et de localiser les divers types de lipoïdes, qui participent au métabolisme de nos tumeurs, nous avons utilisé des méthodes de coloration générale et spécifique.

I. — PRINCIPES

A) METHODE DE COLORATION GENERALE

C'est le Soudan III que nous avons pris comme colorant de base des lipides.

— Ce *Soudan III* est un corps chimique ortho-oxyazoïque qui ne comprend pas de groupe salifiable, si bien que MICHAELIS l'a dénommé « colorant indifférent ». Son mécanisme d'action est purement physique. Les colorants liposolubles, étant par définition insolubles dans l'eau seule, sont dissous dans des mélanges de solvants organiques et d'eau dont la composition est choisie de telle sorte que le coefficient de partage entre le mélange et le corps gras est très petit. Il en résulte que la coloration au Soudan III, d'après la loi de Henri, est un transfert de couleur d'un solvant médiocre à un bon solvant. Une telle coloration permet de mettre en évidence les lipides simples, en particulier les acides gras et les triglycérides, qui prennent une teinte orange.

B) METHODES DE COLORATION SPECIFIQUE

Nous nous sommes servi uniquement du test de Baker et de la coloration au Méthasol-fast-blue-2G selon PEARSE.

1. LE TEST DE BAKER

Il repose sur un principe assez complexe. Les phospholipides qui, à long terme, finissent par se solubiliser en milieu aqueux, sont rendus dans un premier temps beaucoup moins solubles grâce à une fixation des tissus dans un milieu calcique (formol calcique). Dans un deuxième temps, un traitement des coupes par le bichromate de potassium aboutit à la formation d'un complexe chimique à base de chrome et de phospholipides. Cette substance néoformée en présence d'hématéine acide, réalise ensuite une laque chromique d'hématéine, dont la formule est encore mal connue. Les phospholipides se teintent alors en bleu noir et, par ordre d'intensité colorimétrique décroissante, on retrouve les sphingophosphatides, les céphalines, les lécithines.

2. LA MÉTHODE AU MÉTHASOL-FAST-BLUE-2G SELON PEARSE

Elle repose, pour sa part, sur un principe mieux étudié. Le méthasol basique (encore appelé phtalocyanate de cuivre sulfoné) en présence de phospholipides donne, dans un milieu alcoolique, un précipité bleu de phtalocyanate de phospholipide. Si l'on se rappelle que le méthasol se combine au rouge neutre, en formant un complexe chimique méthasol-rouge neutre, le phtalocyanate de phospholipide initialement formé réagit en milieu aqueux avec ce même rouge neutre pour donner, d'une part un complexe de méthasol-rouge neutre, d'autre part la molécule initiale de phospholipide qui se détache du phtalocyanate dont elle fait partie. En d'autres termes, le complexe méthasol-rouge neutre matérialise dans les cellules et les tissus, sous forme d'un précipité bleu pourpre, l'emplacement occupé par les phospholipides.

Il s'en suit que cette méthode révèle, par cette coloration spécifique, les divers types de phospholipides cités précédemment. En outre, les substances élastiques se colorent par le méthasol suivant un mécanisme que nous n'avons pas à préciser ici.

Les principes généraux des colorations étant posés, analysons nos résultats histochimiques.

II. — RÉSULTATS

Ces résultats sont exposés dans un commentaire synthétique intéressant les trois méthodes, du Soudan III, de Baker et de Pearse.

A) COLORATION AU SOUDAN III

— Dans les dysembryomes, les lipides simples sont mis en évidence, en quantité importante, aussi bien dans les foyers de nécrose que dans le cytoplasme de nombreuses cellules cancéreuses et de lipophages groupés en amas dans le stroma.

— Dans les séminomes-goniomes, les lipides simples sont peu abondants et se rencontrent électivement dans les foyers de nécrose, plus rarement dans les cellules du stroma, exceptionnellement dans le cytoplasme des cellules tumorales elles-mêmes.

En somme, il semble que les lipides simples soient particulièrement abondants au sein des foyers tumoraux nécrosés, surtout dans les dysembryomes. Aucune corrélation cependant ne peut être retenue entre la teneur élevée des tumeurs en lipides simples et la stroma réaction épithélioïde.

B) COLORATION AU TEST DE BAKER

Les tests de Baker que nous avons effectués sur plusieurs tumeurs se sont révélés négatifs ou ininterprétables. A. COLLET et H. DANIEL-
MOUSSARD ont déjà signalé ce fait dans leurs résultats histochimiques personnels portant sur des travaux expérimentaux.

En ce qui nous concerne, nous pensons que cette négativité tient au fait que, pour des raisons techniques, nos pièces ont séjourné plusieurs semaines dans des solutions de formol calcique avant d'être colorées. LISON insiste tout particulièrement sur cette nécessité que nous n'avons pu malencontreusement suivre, de pratiquer des recherches à partir de tissus frais.

Nous ne tiendrons donc pas compte de cet échec imputable à notre seul mode de travail.

C) COLORATION AU METHASOL-FAST-BLUE 2G DE PEARSE

— Dans les dysembryomes, les foyers de nécrose sont riches en phospholipides. Par contre, seules quelques cellules du stroma et de rares cellules tumorales retiennent le colorant.

— Dans les séminomes-goniomes avec stroma-réaction épithélioïde, les phospholipides se retrouvent dans les éléments désintégrés des foyers de nécrose, dans le cytoplasme de certaines cellules épithélioïdes ou cellules géantes et semblent de plus se répartir de façon diffuse dans les cellules tumorales elles-mêmes de plusieurs tumeurs.

TABLEAU I — RESULTATS HISTOCHIMIQUES
Coloration par le Méthasol-fast-blue 2G, selon PEARSE

<i>Diagnostic et n° d'enregistrement</i>	PAR LE MÉTHASOL STRUCTURES COLORÉES			<i>Stroma-réaction épithélioïde</i>
	<i>Foyers de nécroses</i>	<i>Cellules tumorales</i>	<i>Cellules du stroma</i>	
C 2947 Sém.-gon.	+	+	+	+
C 5638 Sém.-gon.	0	++	++	+
B 4577 Sém.-gon.	+	++	++	+
B 4965 Sém.-gon.	0	+	+	0
B 6038 Sém.-gon.	0	+	0	+
B 8048 Sém.-gon.	+	+	+	0
B 9397 II Sém.-gon.	++	++	++	+
B 9398 Sém.-gon.	++	+	+	+
C 7122 I Sém.-gon.	0	0	0	0
C 7122 II Sém.-gon.	0	+	+	+
C 3223 Dysemb.	++	+	+	0
C 5329 Dysemb.	++	0	0	0
C 6388 Dysemb.	+	++	++	+
C 7371 Dysemb.	+	0	0	0
B 7219 Dysemb.	++	0	0	0
C 6234 Lymph.-sarc.	0	0	0	0

— Les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde paraissent retenir le méthasol d'une façon assez intense. Et cette notion de coloration différentielle des tumeurs avec le méthasol, bien que difficile à interpréter, s'inscrit en élément positif dans nos protocoles histochimiques.

Nous avons voulu la schématiser dans le *Tableau I* établi à partir des conventions suivantes :

- Nous avons recherché et noté pour chaque cas, la quantité très approximative des cellules nécrosées, des cellules tumorales vivaces et des cellules du stroma dont l'intensité colorimétrique par le méthasol était nette et indiscutable.
 - Nous avons interprété cette notion quantitative au moyen d'une échelle colorimétrique où « 0 » correspond à un nombre négligeable d'éléments colorés, « + » à un nombre moyen et « ++ » à un nombre important.
 - Cette façon de procéder, bien qu'étant très subjective, nous permet de nous faire une idée de la teneur, plus ou moins marquée de la tumeur, en phospholipides.
-

CHAPITRE DEUXIEME

DOSAGES BIOCHIMIQUES

Nous avons vu que les molécules des phospholipides qui nous préoccupent contiennent toutes un atome de phosphore. Cet atome est facile à doser après minéralisation et à mettre en évidence par des réactifs spécifiques. Aussi avons-nous pensé que dans des conditions très précises de dosage que nous allons développer, la quantité de phosphore intra-tissulaire pouvait refléter la teneur de ces tissus en phospholipides. Notre méthode assez compliquée sera exposée en envisageant successivement :

- le principe pris en considération ;
- la technique utilisée ;
- nos résultats ;
- un essai de synthèse de ces résultats ;
- une discussion statistique de la valeur de nos dosages de phosphore ;
- une discussion biochimique de ces mêmes résultats.

I. — PRINCIPE DE LA MÉTHODE UTILISÉE

Notre but est d'obtenir, par extraction, les phospholipides sans altération de leur structure. Pour ce faire, nous avons procédé de la façon suivante :

- 1) Dans un premier temps, la lyophilisation des tissus tumoraux nous permet d'obtenir un produit final très sec se réduisant en poudre fine très facilement. Cette lyophilisation résout deux problèmes :
 - une dessiccation totale sans altération, alors que les procédés classiques donnent une proportion d'humidité résiduelle plus ou moins variable et une dislocation souvent importante des structures chimiques à étudier ;
 - une pulvérisation parfaite, sans adjonction de substances inertes, qui permet une simplification de la phase d'extraction.

2) Dans un deuxième temps, nous effectuons une extraction des phospholipides par mise en contact de la poudre lyophilisée avec un solvant approprié (alcool-chloroforme). Cette extraction est faite à température inférieure à 42°C selon des modalités que nous préciserons, afin d'éviter là encore une destruction des complexes phospholipidiques que nous désirons mettre en évidence par chromatographie. C'est pour cette raison que nous n'avons pas utilisé la méthode d'extraction avec appareil à reflux à chaud. Quoi qu'il en soit, nous obtenons trois milieux riches en phosphore :

- un milieu de départ qui n'est autre que le lyophilisat pur et total contenant le *phosphore tissulaire total*, c'est-à-dire le phosphore qui entre dans la constitution des phospholipides et le phosphore non phospholipidique. Ce dernier comprend : le phosphore minéral, celui des protéines phosphorées, des enzymes phosphorées, mais avant tout le phosphore des nucléoprotéines qui entre pour une grande part dans sa constitution ;
- un résidu comprenant le *phosphore non phospholipidique* ainsi qu'une petite partie de phosphore phospholipidique qui n'est pas extrait dans les conditions d'expérience ;
- un extrait riche en *phosphore exclusivement phospholipidique*.

3) Dans un troisième temps, nous dosons le phosphore de ces trois milieux sous forme d'anhydride phosphorique après minéralisation. Pour cette minéralisation, nous adoptons le mélange classique sulfonitrique qui donne très rapidement une destruction totale des substances organiques avec transformation du phosphore, en anhydride phosphorique.

A ce propos, nous remarquons que REFVEM ne s'est intéressé avant tout qu'à l'action des phospholipides sur les tissus eux-mêmes et non au dosage propre du phosphore tissulaire. Quant à COLLET et H. DANIEL-MOUSSARD, ils effectuent un dosage pondéral des phospholipides après extraction et purification des tissus pulmonaires de leurs animaux d'expérience. Ils dosent ensuite le phosphore au moyen d'une fusion alcaline. Cette technique nous paraît longue et moins complète que la minéralisation sulfonitrique qui permet d'obtenir une solution limpide, aqueuse, incolore, malgré la teneur classiquement élevée des tumeurs en cholestérol. En ce qui nous concerne, nous avons directement effectué le dosage de l'anhydride phosphorique selon la méthode de Bricks modifiée.

Il va sans dire que ces diverses manipulations aboutissent à une certaine perte de la quantité de phosphore lipidique. Aussi avons-

nous pensé plus commode et surtout plus conforme au réel, de donner nos résultats définitifs de phosphore phospholipidique sous trois rubriques :

- une première rubrique appelée « phosphore phospholipidique effectivement dosé sur l'extrait », concerne le phosphore que nous avons trouvé par dosage direct de cet extrait ;
- une deuxième rubrique appelée « phosphore phospholipidique total théorique » correspond au phosphore phospholipidique contenu théoriquement dans la tumeur. Il s'obtient par calcul de la différence entre le phosphore tissulaire total et le phosphore non phospholipidique du résidu. C'est d'ailleurs cette quantité qui nous a paru la plus intéressante à considérer dans la discussion de nos résultats et nous tiendrons toujours compte d'elle dans la suite de notre exposé ;
- une troisième rubrique appelée « pertes par manipulation » se rapporte au phosphore phospholipidique perdu au cours de l'extraction. Il s'obtient par calcul de la différence entre le phosphore phospholipidique total théorique et le phosphore phospholipidique effectivement dosé sur l'extrait.

Nous pensons que ces précisions sont nécessaires à la compréhension de notre raisonnement et à la lecture de nos tableaux.

II. — TECHNIQUE

Après un certain nombre de tâtonnements, nous avons finalement adopté le plan de travail suivant : les testicules tumoraux ou normaux sont fixés aussitôt après les prélèvements dans du formol calcique dans lequel ils sont conservés jusqu'à leur utilisation.

Les manipulations, dont ils sont l'objet, comprennent une déshydratation des tissus, une extraction des phospholipides et des dosages de phosphore.

A) DESHYDRATATION TISSULAIRE

C'est par lyophilisation que nous procédons : une partie de l'organe débarrassé de son albuginée et du corps d'Highmore est coupée en fines lamelles de 10 μ d'épaisseur au moyen d'un microtome à congélation.

Ces lamelles, mises en suspension dans 3 ml d'eau distillée, sont réparties dans 12 flacons de 25 ml. L'homogénéisation de la solution s'obtient par agitation.

Puis chaque flacon, centrifugé à grande vitesse, est plongé progressivement dans un bain d'alcool refroidi ; uniformément sur la paroi du flacon, les lamelles se trouvent congelées en une fine pellicule circonférentielle ; chaque flacon est alors déshydraté sous vide.

Après lyophilisation, la substance testiculaire est réduite à un fin squelette pulvérulent anhydre que l'on conserve ensuite dans des flacons hermétiques.

B) EXTRACTION DES PHOSPHOLIPIDES

A 1 gramme de lyophilisat total pesé dans un flacon sont ajoutés 15 ml d'un mélange chloroforme-méthanol 4/1. La suspension est agitée quarante-cinq minutes à 23° avec un agitateur électrique et filtrée dans un tube à minéraliser.

A cette première extraction, en fait suite une seconde avec 10 ml du solvant pendant quinze minutes ; après une nouvelle agitation avec le même procédé, le filtre et le flacon de départ sont rincés trois fois avec 5 ml de solvant.

La solution totale du solvant contenant les phospholipides (soit 40 ml) est évaporée par petites portions de 10 ml en chauffant sous vide à 38° : l'extrait jaunâtre est conservé à la température du laboratoire.

Au terme de cette extraction, nous obtenons pour chaque testicule :

- un lyophilisat total de substances testiculaires brutes comportant le phosphore des phospholipides d'une part et le phosphore non phospholipidique d'autre part dont nous avons déjà donné les constituants ;
- un résidu contenant essentiellement le phosphore non phospholipidique associé à un pourcentage de phosphore phospholipidique non extrait dans les conditions d'expérience ;
- un extrait dans lequel le phosphore correspond avant tout au phosphore phospholipidique associé également à une petite quantité de phosphore non phospholipidique rendu soluble dans les conditions d'expérience. C'est sur une quantité connue de ces trois substances que nous effectuons nos dosages.

C) DOSAGES

Nous utilisons une technique en deux temps : d'abord minéralisation des lyophilisats et des extraits, puis dosage colorimétrique du phosphore.

1. MINÉRALISATION

La minéralisation porte sur 10 cg de lyophilisat total et 10 cg de résidu, alors qu'elle intéresse la totalité de la substance extraite obtenue à partir de 1 g du lyophilisat total de départ.

Les manipulations sont les suivantes : dans un tube à essai en pyrex, on place la substance à minéraliser à laquelle on ajoute 20 gouttes d'acide sulfurique concentré. On chauffe le tout modérément jusqu'au noircissement de la solution. On introduit 150 à 200 gouttes d'acide nitrique concentré par petites doses de 20 gouttes. On maintient l'ensemble à ébullition jusqu'à disparition des vapeurs rousses et apparition des vapeurs blanches. La solution devient alors pratiquement incolore et le phosphore qu'elle contient est à l'état d'anhydride phosphorique.

2. DOSAGE COLORIMÉTRIQUE

La solution phosphorée est portée à 8 ml par adjonction d'eau distillée. On y ajoute 0,5 ml de chacun des quatre réactifs suivants :

- 0,5 ml SO_4H_2 10 N;
- 0,5 ml de métabisulfite de sodium 20 %;
- 0,5 ml de molybdate d'ammonium 5 %;
- 0,5 de rhodol à 1 %.

La solution ainsi préparée possède une coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de phosphore qu'elle contient.

Le dosage colorimétrique est effectué par le spectrophotomètre de Jean et Constant pour une longueur d'onde de 7.000 Å. Nous pratiquons une courbe d'étalonnage à partir de solutions étalons de phosphore réparties en quatre concentrations différentes, soit :

- 0,1 ml de solution phosphorée ramenée à 8 ml + 2 ml de réactif
- 0,2 ml » » » » »
- 0,3 ml » » » » »
- 0,5 ml » » » » »

Pour ces concentrations, la courbe est une droite qui montre que 10 ml de la solution phosphorée étalon contient 50 microgrammes de phosphore minéral sous forme de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$. Cette concentration correspond à une déviation de 12 unités du spectrophotomètre, dans les conditions d'expérience. Les lectures sont effectuées cinq minutes après le mélange des réactifs.

III. — RÉSULTATS

Pour chaque organe, nous présentons nos résultats en microgrammes de phosphore pour un gramme de substance lyophilisée.

Il est précisé que tous nos dosages ont été effectués et contrôlés à quatre reprises successives, à l'exception de ceux des extraits tumoraux qui, en raison de la faible quantité du matériel d'étude, ne furent vérifiés que trois fois seulement.

Les tableaux donnent ainsi la moyenne de ces dosages qui, dans des conditions identiques, étaient d'ailleurs de valeur sensiblement égale.

Il nous a paru logique de grouper nos chiffres selon deux rubriques :

- d'une part, en tenant compte de la structure histologique des tissus examinés et en mentionnant simplement la présence (+) ou l'absence (0) d'une stroma-réaction épithélioïde à leur niveau (*Tableau II* pour les tumeurs, et *Tableau III* pour les testicules normaux);
- d'autre part, en établissant une moyenne des quantités de phosphore obtenues pour l'ensemble des tumeurs à stroma-réaction épithélioïde, pour celles qui en sont dépourvues et pour les testicules normaux (*Tableau IV*).

Nous devons, par ailleurs, signaler un fait restrictif : en ce qui concerne les testicules normaux, les dosages ont porté, en réalité, sur une quinzaine de cas, et c'est sur ces tissus que nous avons mis au point notre méthode de dosage. Pendant cette période de mise au point et pour des raisons d'ordre technique, nous n'avons pas effectué de dosages complets dans trois tumeurs (B 4577, B 4965 et C 2947), ainsi que dans trois testicules normaux (C 4374, C 4400 et B 5652); seul le phosphore tissulaire total a été recherché sur elles. Aussi nous n'en communiquerons les taux qu'à titre indicatif sans en tenir compte dans nos moyennes.

Tableau II — SÉMINOMES-GONIOMES

Numéro d'enregis- trement	Type histologique	P. tissulaire total (en µg)	P. non phospholipidique du résidu (en µg)	P. phospho- lipidique effecti- vement dosé sur l'extrait (en µg)	Pertes par manipulation (en µg)	P. phospho- lipidique total théorique calculé par différence (en µg)	Stroma-réaction épithélioïde
C 2947	Sém.-gon.	830					+
C 5638	Sém.-gon.	1.040	665	180	195	375	+
B 4577	Sém.-gon.	665					+
B 4965	Sém.-spermat.	620					0
B 6038	Sém.-gon.	915	600	160	155	315	+
B 8048	Sém.-gon.	700	450	200	50	250	0
B 9397 I	Sém.-gon.	1.100	840	180	80	260	0
B 9397 II	Sém.-gon.	1.200	860	220	120	340	+
B 9398	Sém.-gon.	1.220	820	240	160	400	+
C 7122 I	Sém.-gon.	760	630	80	50	130	0
C 7122 II	Sém.-gon.	920	610	200	110	310	+
C 3223	Dysemb.	620	420	155	45	200	0
C 5329	Dysemb.	620	500	95	25	120	0
C 6388	Dysemb.	960	665	220	75	295	+
C 7371	Dysemb.	780	600	135	45	180	0
B 7219	Dysemb.	875	620	190	65	255	0
B 6234	Lymph.-sarc.	780	620	110	50	160	0

Les chiffres en italiques correspondent aux tumeurs dont les dosages ont été incomplets pour des raisons techniques.

Tableau III — TESTICULES NORMAUX

Numéro d'enregistrement	Phosphore tissulaire total (en µg)	P. non phospholipidique du résidu (en µg)	P. phospholipidique effectivement dosé sur l'extrait (en µg)	Pertes par manipulation (en µg)	P. phospholipidique total théorique calculé par différence (en µg)
B 5652	600				
B 7878	600	450	75	75	150
C 4374	450				
C 4400	450				
C 5197	500	420	60	20	80
C 5201	550	410	65	75	140
C 5394	600	500	60	40	100
C 6141	500	420	60	20	80
C 6214	600	500	75	25	100
Moyennes :	560	450			110

Les chiffres en italiques correspondent aux testicules normaux dont les dosages ont été incomplets pour des raisons techniques.

Tableau IV

Pour l'établissement des moyennes de ce tableau, nous ne pourrons donc faire état que de 8 tumeurs à stroma-réaction épithélioïde, 8 tumeurs à stroma-réaction commune et 6 testicules normaux.

<i>Le stroma</i>	<i>Phosphore tissulaire total</i>	<i>P. non phos- pholipidique du résidu</i>	<i>P. phospho- lipidique total théorique</i>
Stroma-réaction épithélioïde : — 6 séminomes-gonioromes testi- culaires, 1 séminome-goniorome ovarien, 1 dysembryome testi- culaire	1.050 μ g	720 μ g	330 μ g
Stroma-réaction commune : — 2 séminomes-gonioromes testi- culaires, 1 séminome-goniorome ovarien, 1 lymphosarcome et 4 dysembryomes testiculaires	735 μ g	550 μ g	185 μ g
6 testicules normaux	560 μ g	450 μ g	110 μ g

IV. — ESSAIS DE SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

En dehors de toute discussion histogénétique ou pathogénique, l'analyse des tableaux précédents incite à proposer quelques remarques et à bâtir un histogramme destiné à mieux apprécier les rapports entre la quantité de phosphore phospholipidique dans les tissus et la présence d'une stroma-réaction épithélioïde à leur niveau.

A) REMARQUES PORTANT SUR NOS RESULTATS GLOBAUX

Le *Tableau III* met *à priori* en exergue des corrélations fort précises.

1° La quantité de phosphore tissulaire total est plus abondante dans les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde (1.050 μ g) que dans les tumeurs à stroma-réaction commune (735 μ g) et que dans les testicules normaux (560 μ g). Rappelons que ce phosphore provient indifféremment des phospholipides et des substances non phospholipidiques dont nous avons déjà précisé les constituants.

2° La quantité de phosphore du résidu est un peu plus abondante (720 μg) dans les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde que dans les tumeurs à stroma-réaction commune (550 μg) et que dans les testicules normaux (450 μg). Rappelons que ce phosphore provient avant tout du phosphore minéral, du phosphore des protéines phosphorées, du phosphore des nucléoprotéines. Il s'agit donc d'un phosphore non phospholipidique.

3° La quantité de phosphore phospholipidique total théorique est beaucoup plus abondante dans les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde (330 μg) que dans les tumeurs à stroma-réaction commune (185 μ) et que dans les testicules normaux (110 μg). Ce phosphore provient des phospholipides uniquement, comme nous l'avons déjà souligné.

B) HISTOGRAMMES

Pour illustrer le *Tableau IV*, nous avons établi des séries théoriques dans lesquelles les tumeurs et les testicules normaux sont regroupés en classes arbitraires selon leur teneur précise en phosphore (de 50 à 100 μg). Le nombre de testicules dont la teneur en phosphore se rapporte à une classe donnée est indiqué dans le *Tableau V*, ainsi que la quantité moyenne de phosphore calculée pour chacune de ces classes. A partir de ces données, il devient facile d'établir un histogramme de fréquence (graphique du *Tableau VI*) en portant en ordonnées le nombre des testicules de chaque classe et en abscisses les quantités moyennes de phosphore correspondantes. Cette moyenne est marquée sur l'histogramme par une flèche.

Cependant, pour des raisons de clarté, nous avons effectué les histogrammes de fréquence seulement sur le lyophilisat total et les extraits des trois séries : tumeurs à stroma-réaction épithélioïde, tumeurs à stroma-réaction commune, testicules normaux.

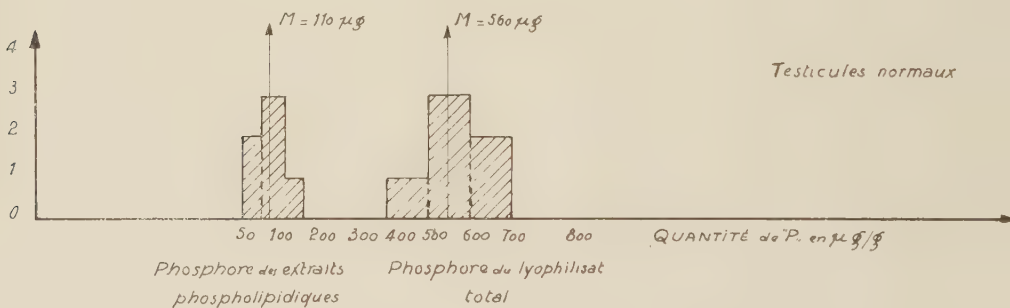
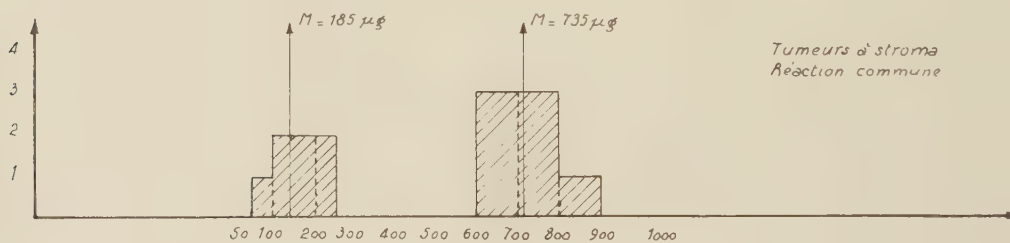
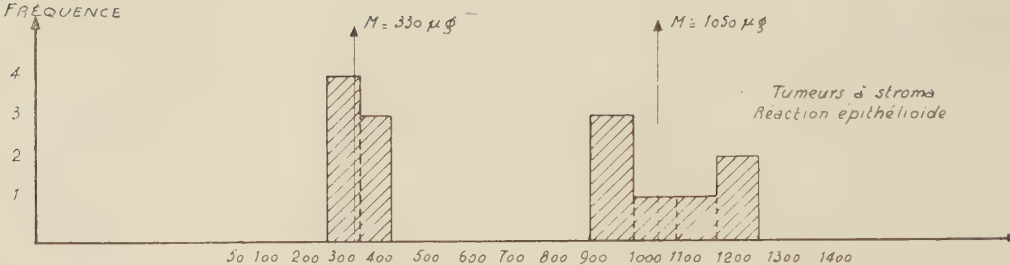
Ainsi, ce regroupement met en relief la forme unimodale des distributions et le déplacement vers la droite des histogrammes dans l'échelle de phosphore, quand on passe de la teneur en phosphore des tumeurs à stroma-réaction épithélioïde à celle des tumeurs à stroma-réaction commune et enfin à celle des testicules normaux. Ce fait traduit qu'il existe bien un rapport entre la teneur en phospholipides des tumeurs et la stroma-réaction épithélioïde. Notons également que le déplacement sur l'axe des abscisses est plus important pour les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde que pour les tumeurs à stroma-réaction commune. Par contre, il est moins marqué si l'on compare les résultats des tumeurs à stroma-réaction commune à ceux des testicules normaux.

TABLEAU V

PHOSPHORE DU LYOPHILISAT TOTAL			QUANTITÉ MOYENNE DE P.		PHOSPHORE PHOSPHOLIPIDIQUE TOTAL THÉORIQUE		QUANTITÉ MOYENNE DE P.	
Quantité de P en μg par gramme	Nombre de test				Quantité de P en μg par gramme	Nombre de test		
TUMEURS A STROMA-REACTION EPITHELIOIDE								
De 900 à 1.000	3				De 260 à 340	4		
De 1.000 à 1.100	1		1.050 μg		De 340 à 420	3		330 μg
De 1.100 à 1.200	1							
De 1.200 à 1.300	2							
TUMEURS A STROMA-REACTION COMMUNE								
De 620 à 720	3				De 80 à 130	1		
De 720 à 820	3		735 μg		De 130 à 180	2		
De 820 à 920	1				De 180 à 230	2		185 μg
					De 230 à 280	2		
TESTICULES NORMAUX								
De 400 à 500	1				De 50 à 100	2		
De 500 à 600	3		560 μg		De 100 à 150	3		110 μg
De 600 à 700	2				De 150 à 200	1		

TABLEAU VI

FREQUENCE



Nous pouvons en déduire que le taux de phosphore tissulaire total et du phosphore phospholipidique total théorique des tumeurs à stroma-réaction commune se rapproche plus de celui des testicules normaux que de celui des tumeurs à stroma-réaction épithélioïde.

A vrai dire, pour que notre travail devienne plus démonstratif, il aurait fallu un nombre beaucoup plus important de tumeurs et d'organes normaux à doser.

Nos conditions de recherches ne nous permettant pas actuellement de recueillir un matériel d'étude plus abondant, nous avons voulu compléter notre présente enquête par un calcul statistique destiné à apprécier dans une certaine mesure le rôle du hasard dans nos résultats.

V. — DISCUSSION STATISTIQUE DE LA VALEUR DE NOS DOSAGES DE PHOSPHORE

Nous avons été conseillés dans cette discussion et dans ces calculs par Mlle Nicole NOVAT, Chef de Travaux à la Faculté des Sciences de Dijon, et nous tenons à la remercier bien sincèrement de l'aimable concours qu'elle nous a apporté.

Nous avons comparé nos séries de résultats provenant des trois types de tissus suivants :

- tumeurs à stroma-réaction épithélioïde : C
- tumeurs à stroma-réaction commune : B
- testicules normaux : A

Nous avons appliqué à ces séries les méthodes statistiques de l'analyse de variance de façon à déterminer si les facteurs envisagés, à savoir présence d'une tumeur et présence d'une stroma-réaction épithélioïde, influent sur la quantité de phosphore du lyophilisat total ou seulement sur celle du phosphore des extraits phospholipidiques telle qu'elle a été dosée dans ce travail.

A) METHODE DE CALCUL

Dans chacun des cas suivants, quantité de phosphore total, quantité de phosphore des résidus, et quantité de phosphore des extraits, nous avons calculé des dispersions :

- dispersion totale : S^2T ;
- dispersion factorielle : S^2A ;
- dispersion résiduelle : S^2R ;

en appliquant les formules suivantes :

$$S^2_T = \frac{\sum (\epsilon x^2)}{N} - \frac{(\sum \epsilon x)^2}{N}$$

$$S^2_A = \frac{(\epsilon x_1)^2}{N_1} + \frac{(\epsilon x_2)^2}{N_2} + \frac{(\epsilon x_3)^2}{N_3} - \frac{(\sum \epsilon x)^2}{N}$$

$$S^2_R = S^2_T - S^2_A$$

x représente chacune des valeurs trouvées dans le dosage du phosphore, soit du lyophilisat total, soit du résidu, soit des extraits.

N représente le nombre total des dosages envisagés dans la comparaison.

On en tire le tableau d'analyse de variance suivant :

Dispersions	Degré de liberté	Variance	F	Valeur de la table de Smedecor	
S^2_T	$T - N - 1$	$\frac{S^2_T}{T}$		$> 5\%$	$< 1\%$
S^2_A	$A - 3 - 1$	$\frac{S^2_A}{A}$	$\frac{VA}{VR}$	$\nearrow$	$\searrow$
S^2_R	$R - (N - 1) - 2$	$\frac{S^2_R}{R}$			

B) INTERPRETATION

1. PHOSPHORE TISSULAIRE TOTAL

L'étude comparative des quantités de phosphore tissulaire total dosé dans chacun de nos trois types de tissus permet de n'envisager qu'une simple variation aléatoire dans un pourcentage de chances compris seulement entre 1 % et 5 %. Les différences peuvent donc être considérées comme significatives.

2. PHOSPHORE NON PHOSPHOLIPIDIQUE DU RÉSIDU

Les variations estimées diffèrent beaucoup moins que pour le phosphore tissulaire total ; la différence est encore significative mais presque à la limite.

3. PHOSPHORE PHOSPHOLIPIDIQUE TOTAL THÉORIQUE

Les calculs réalisés sur les quantités de phosphore dosé dans les extraits phospholipidiques nous permettent de conclure qu'il existe moins de 1 % de chances pour que les différences entre A, B et C soient uniquement dues au hasard. En d'autres termes, ces différences obtenues expérimentalement sont hautement significatives, et de façon beaucoup plus nette que pour les deux catégories précédentes. Il s'en suit que la quantité de phosphore phospholipidique est d'autant plus abondante dans une tumeur maligne des gonades que cette tumeur est pourvue d'une stroma-réaction épithélioïde. Et il semble qu'il s'agit là d'une relation de cause à effet qui dépasse les fluctuations aléatoires, malgré le petit nombre de cas sur lequel ont porté nos dosages.

L'application de l'analyse des variances à nos résultats nous autorise du reste une autre conclusion intéressante dans ce domaine de la stroma-réaction épithélioïde. Si nous comparons les chiffres des dysembryomes à ceux des séminomes-goniomes, nous constatons que les variances diffèrent significativement dans chaque type histologique de tumeurs lorsque celles-ci possèdent une stroma-réaction épithélioïde.

A l'inverse, elles ne diffèrent pas significativement entre séminomes et dysembryomes pris dans leur ensemble. Par conséquent, la quantité de phosphore tissulaire total et celle du phosphore phospholipidique total théorique ne dépendent pas forcément de la structure histologique de la tumeur. Elles affectent par contre des corrélations évidentes avec la présence ou l'absence d'une stroma-réaction épithélioïde dans cette tumeur, quelle qu'en soit la nature.

VI. — DISCUSSION BIOCHIMIQUE DE NOS RÉSULTATS

Puisque nos résultats apparaissent statistiquement valables, il devient utile d'en préciser la signification biochimique, en discutant du taux élevé du phosphore tissulaire total, du phosphore non phospholipidique du résidu, du phosphore phospholipidique total théorique, dans les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde, par rapport à celui des tumeurs à stroma-réaction commune et des testicules normaux.

A) TAUX ELEVE DU PHOSPHORE TISSULAIRE TOTAL

Il est logique de penser que l'augmentation de ce taux est le témoin d'une abondance de phospholipides intra-tissulaires. Cette interprétation n'est pas toujours exacte, car une importante quantité de phosphore tissulaire total peut également correspondre à une augmentation de la fraction non phospholipidique des tissus, en particulier des nucléoprotéines.

Nous n'en voulons pour preuve que notre cas de lymphosarcome testiculaire (C 6234) qui montre un phosphore tissulaire total assez élevé, voisin du taux observé dans les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde alors que le taux du phosphore phospholipidique total théorique se rapproche de celui enregistré dans les tumeurs à stroma-réaction commune. Le phosphore total n'est donc pas représentatif en soi et, théoriquement, d'une augmentation des phospholipides dans les tissus. Cependant, notre étude statistique nous montre qu'en tout état de cause, la variation aléatoire dans le cas considéré se situe entre 1 et 5 %, c'est-à-dire reste significative ; ce qui revient à dire que ce taux du phosphore total des tissus varie dans une certaine mesure parallèlement avec celui des phospholipides.

B) TAUX ELEVE

DU PHOSPHORE NON PHOSPHOLIPIDIQUE DES RESIDUS

Ce taux élevé s'explique sans doute par le fait que les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde conservent dans leurs résidus une partie des phospholipides qui, dans nos conditions d'expérience, ne sont pas extraits par les solvants utilisés. Notre étude statistique vient appuyer cette hypothèse puisque les variations aléatoires de ce taux se situent près de 5 %, c'est-à-dire sont à peine significatives.

C) TAUX ELEVE

DU PHOSPHORE PHOSPHOLIPIDIQUE TOTAL THEORIQUE

Ce taux correspond uniquement, d'après notre méthode d'extraction, au phosphore phospholipidique. Il apparaît comme le témoin réel des phospholipides intra-tumoraux. C'est d'ailleurs ce que démontrent les variations aléatoires puisqu'elles restent inférieures à 1 %, c'est-à-dire que leur valeur est hautement significative.

Si l'on admet les principes de notre méthode, ils aboutissent à prouver que des phospholipides existent en quantité appréciable et

significative dans les tumeurs testiculaires et ovariennes malignes pourvues d'une stroma-réaction épithélioïde.

Ce fait d'ordre quantitatif étant acquis, nous avons voulu serrer le problème de plus près, sur un mode qualitatif, en cherchant à identifier par chromatographie les phospholipides intra-tumoraux.

CHAPITRE TROISIEME

CHROMATOGRAPHIE

C'est sur l'extrait phospholipidique obtenu à partir de chacun de nos lyophilisats tissulaires totaux que nous avons pratiqué une série de chromatographies sur papier.

I. — PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Elle consiste à faire migrer sur un support inerte, et à l'aide d'un véhicule liquide, des substances dont la vitesse de migration est variable selon leur structure et leur poids moléculaire.

Nous avons choisi, pour notre part, de séparer les lécithines et les céphalines de notre extrait, car ces corps sont les plus représentatifs des phospholipides, et nous avons pu nous procurer de façon relativement facile des témoins chimiques sous une forme pure cristallisée * nous permettant ainsi une chromatographie comparative avec nos propres extraits.

II. — TECHNIQUE DE MISE EN ÉVIDENCE DES PHOSPHOLIPIDES PAR CHROMATOGRAPHIE CIRCULAIRE SUR PAPIER

La technique que nous avons suivie d'après HACK comprend la préparation du papier, son imprégnation par le silicate de sodium et le temps chromatographique proprement dit, trois points qu'il nous faut commenter.

(*) Il s'agit d'échantillons purifiés et cristallisés, obtenus par synthèse et non pas de lécithines ou de céphalines du commerce, plus ou moins altérées ou oxydées. Ces échantillons proviennent de la maison FLUKA, de Bricks (Suisse).

A) PREPARATION DU PAPIER

Méthode de HACK : on découpe des disques circulaires de papier Watmann n° 1 mesurant 24 cm de diamètre. Sur chaque disque sont tracés un cercle central de 2 cm de diamètre et un cercle périphérique de 6 cm de diamètre, et enfin six secteurs égaux qui porteront les différentes solutions des extraits d'une part, les solutions témoins d'autre part.

B) IMPREGNATION DU PAPIER PAR LE SILICATE DE SODIUM

On sait d'après MARINETTI et STOTZ que le meilleur procédé de séparation par chromatographie sur papier d'un mélange complexe de phospholipides reste la chromatographie sur papier silicifié ; nous avons donc immergé nos disques dans une solution commerciale de silicate de sodium dilué de son volume d'eau. Après sortie du bain, le disque est suspendu cinq minutes pour que les sels de silicate de sodium s'égouttent ; il est immergé ensuite pendant trente minutes dans l'acide chlorhydrique 6 fois normal. Lavé à l'eau courante et à l'eau distillée, il est enfin utilisé après séchage une heure à 110°.

III. — CHROMATOGRAPHIE PROPREMENT DITE

L'extrait phospholipidique provenant de 1 g de lyophilisat total est dilué dans 1/2 ml de solution chloroforme-méthanol (4 pour 1). Parallèlement, nous préparons une solution témoin contenant 3 mg de céphaline (phosphatidyl-éthanolamine pure) et une solution témoin contenant 3 mg de lécithine (phosphatidyl-choline pure). Ces deux solutions sont diluées dans 1/2 ml du mélange chloroforme-méthanol.

Sur le cercle de 2 cm de diamètre, sont placés dans chacun de cinq secteurs 0,024 ml d'extraits phospholipidiques à l'aide d'une micro-pipette. Nous ajoutons dans le secteur vierge pris comme témoin, 0,012 ml d'une solution témoin de céphaline. L'ensemble est séché et le disque ainsi préparé est prêt à la chromatographie.

Nous avons utilisé comme support des disques de verre entre lesquels nous glissons le papier préalablement préparé. Le disque de verre supérieur est percé en son centre d'un orifice qui coïncide avec le cercle central du papier Watmann décrit plus haut ; au niveau de cet orifice, on applique l'extrémité d'un capillaire relié à un réservoir contenant la solution de chloroforme-méthanol (4 pour 1) employé comme solvant.

L'appareil à chromatographie est placé dans un milieu dont la température ambiante varie entre 23° et 25°. Le système est laissé deux heures dans de telles conditions, puis après repérage du front de migration la feuille est séchée et prête à être révélée.

Pour ce faire, le chromatogramme est découpé en six secteurs qui seront révélés par des réactifs spécifiques différents propres aux lécithines et aux céphalines recherchées. Nous avons utilisé à cet effet les deux réactifs suivants :

— *Révélation des lécithines* suivant la méthode de HACK : le radical choline caractéristique des lécithines est mis en évidence au moyen d'une solution aqueuse de bichromate de potassium à 0,1 mole. A cet effet, les secteurs à révéler sont plongés une heure à 60° dans cette solution puis lavés à l'eau. Pour augmenter l'intensité de la coloration, nous avons immergé les secteurs, déjà révélés de la sorte dans le bichromate de potassium, au sein d'une solution d'hématéine fraîchement préparée. Cette immersion dure dix minutes à 60°. Les lécithines prennent alors une coloration brun clair - gris bleu. Les céphalines ne se colorent pas dans ces conditions.

— *Révélation des céphalines* (phosphatidyléthanoline et phosphatidylsérine). Puisque le radical éthanoline et le radical sérine sont révélés par la ninhydrine, le secteur à étudier est pulvérisé par ce produit. Après un séchage de dix minutes à 10°, les phosphatidyléthanolamines et phosphatidylsérines prennent une teinte violet rose. Les lécithines ne donnent aucune coloration dans ces conditions.

A noter qu'avec cette méthode, les phosphatidylsérines ne migrent pas et restent stationnaires sur la ligne de départ où on les retrouve sous forme d'une bande très colorée.

IV. — RÉSULTATS

Par suite de circonstances diverses, l'analyse chromatographique des phospholipides n'a pu être réalisée que sur les extraits phospholipidiques de 12 tumeurs et de 3 testicules normaux : C 5197, C 5201 et C 5394. Voici la liste et les caractéristiques histo-pathologiques de ces tumeurs :

- 6 tumeurs à stroma-réaction épithélioïde :
 - 5 séminomes-goniomes : C 5638 ; B 6038 ; B 9397 II ; B 9398 ; C 7122 II ;
 - 1 dysembryome : C 6388 ;

— 6 tumeurs à stroma-réaction commune :

— 2 séminomes-goniomes : B 8048 ; C 7122 I ;

— 4 dysembryomes : C 3223 ; C 5329 ; B 7219 ; C 7371.

En fait, pour limitées qu'elles soient, nos investigations n'en apparaissent pas moins intéressantes. A titre d'exemple, nous reproduisons le chromatogramme des lécithines et celui des céphalines concernant, d'une part, deux tumeurs à stroma-réaction épithélioïde (séminome-gonionome ovarien gauche, C 7122 II ; séminome-gonionome testiculaire droite, B 9397 II) et d'autre part une tumeur à stroma-réaction commune prise comme terme de comparaison (dysembryome testiculaire C 7371). La confrontation est éloquent (fig. 1, 2, 3 et 4).

Au surplus, pour mieux apprécier les différentes intensités de coloration des phospholipides après révélation des chromatogrammes, nous avons rassemblé nos constatations dans le *Tableau VII* en prenant arbitrairement comme repère la couleur de chromatogrammes-témoins estimés à ++++. Ces trois croix correspondent à une quantité de substance témoin égale à 70 µg de lécithines ou de céphalines.

TABLEAU VII

TUMEURS	LÉCITHINES <i>Témoins</i> (++++)	CÉPHALINES Témoins (++++)		STROMA- RÉACTION
		<i>Départ</i>	<i>Front de migration</i>	
C 5638 Sém.-gon.	+++	+++	++	+
B 6038 Sém.-gon.	+	+++++	++++	+
C 6388 Dysemb.	+++++	++	++++	+
C 7122 II Sém.-gon. ...	+++	+++	+	+
B 9397 II Sém.-gon. ...	+++	+++++	+++	+
B 9398 Sém.-gon.	+++	+++++	+++	+
C 3223 Dysemb.	+	+	++	0
C 5329 Dysemb.	+	0	++	0
C 7122 I Sém.-gon. ...	+	+	+	0
B 7219 Dysemb.	++	0	++	0
C 7371 Dysemb.	++	0	++	0
C 8048 Sém.-gon.	++	0	++	0
<i>Testicules normaux :</i>				
C 5197	+	0	+	
C 5201	+	0	+	
C 5394	+	0	+	

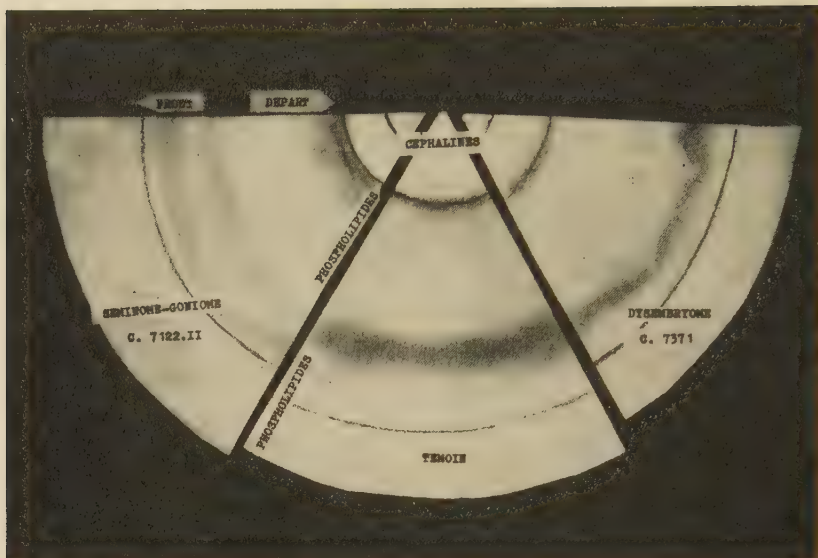


FIGURE 1: Chromatogramme des céphalines d'un séminome-gonionne ovarien à stroma-réaction épithélioïde (C 7122/II) comparé à celui d'un dysembryome à stroma-réaction commune (C 7371). Le liseré de départ du secteur du séminome-gonionne est beaucoup plus riche en phospholipides que celui du dysembryome et que celui du secteur témoin (obs. n^{os} 8 et 12)

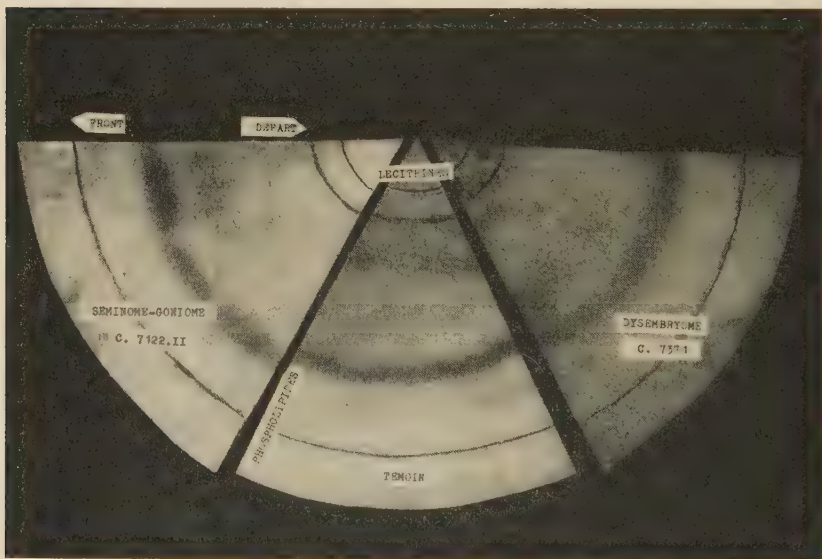


FIGURE 2: Chromatogramme des lécithines d'un séminome-gonionne ovarien à stroma-réaction épithélioïde (C 7122/II) comparé à celui d'un dysembryome à stroma-réaction commune (C 7371). L'intensité colorimétrique est pratiquement identique au niveau du front de migration des trois secteurs (obs. n^{os} 8 et 12)

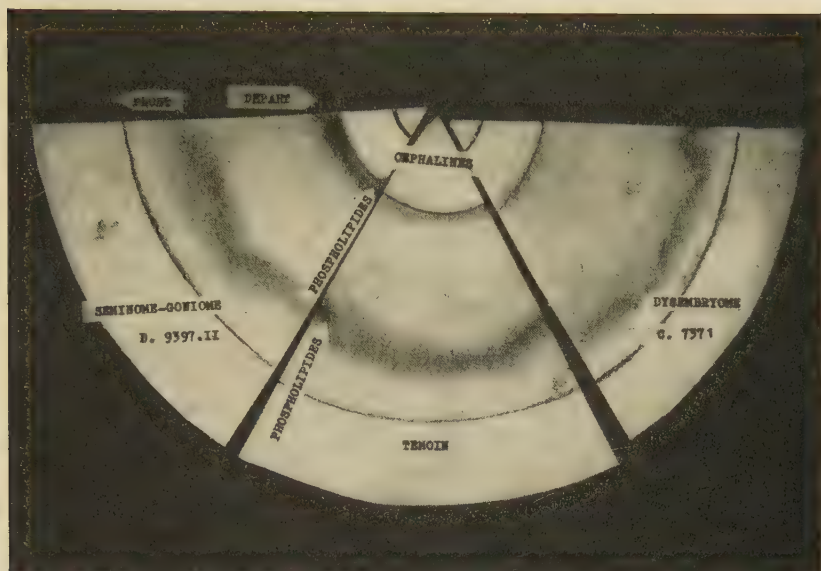


FIGURE 3: Chromatogramme des céphalines d'un séminome-gonionaire à stroma-réaction épithélioïde (B 9397) comparé à celui d'un dysembryome à stroma-réaction commune (C 7371). Le liseré de départ du secteur du séminome-gonionaire est très riche en phospholipides (obs. n^{os} 7 et 12)

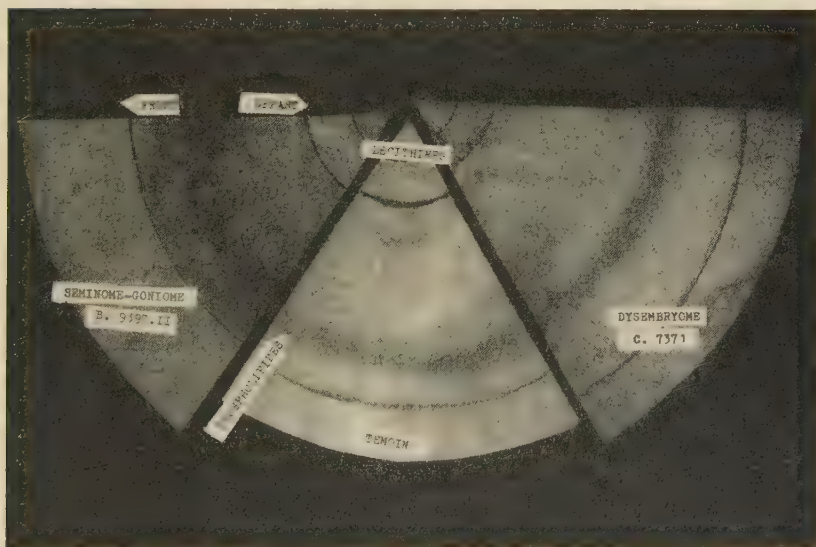


FIGURE 4: Chromatogramme des lécithines d'un séminome-gonionaire à stroma-réaction épithélioïde (B 9397) comparé à celui d'un dysembryome à stroma-réaction commune (C 7371). L'intensité colorimétrique des fronts de migration des trois secteurs est sensiblement égale (obs. n^{os} 7 et 12)

V. — COMMENTAIRES D'ORDRE SYNTHETIQUE

Si l'on admet que, dans une certaine mesure, l'intensité de la coloration des divers phospholipides révélés sur les chromatogrammes est le reflet approximatif du taux de ces phospholipides dans les tissus étudiés, nous pouvons proposer les remarques suivantes :

1° La teneur en lécithines se traduit par une intensité colorimétrique identique à celle de la substance témoin (+++) dans les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde. Elle est nettement inférieure (++ et +) pour les tumeurs à stroma-réaction commune.

2° Parallèlement, la substance rose pâle, teignant le départ des chromatogrammes et dont nous avons remarqué qu'elle représentait avant tout des phosphatidylsérines, accessoirement des phosphatidyl-éthanolamines, se montrent très abondantes (+++) et (++++) dans les mêmes tumeurs à stroma-réaction épithélioïde. Elle l'est beaucoup moins (+) et fait même généralement défaut dans les tumeurs à stroma-réaction commune.

3° Aucune déduction pratique ne saurait être tirée par contre, actuellement, de l'étude détaillée du front des chromatogrammes où migrent les phosphatidyléthanolamines. Car si quatre tumeurs à stroma-réaction épithélioïde sont aussi riches que les chromatogrammes témoins (+++), une cinquième du même groupe l'est infiniment moins (+), tandis que cinq autres tumeurs à stroma-réaction commune paraissent en contenir davantage (++).

4° Quant à la teneur des testicules normaux en lécithines et en céphalines, elles se révèle spécialement faible. Le front de migration est en particulier à peine coloré ; nous l'avons surestimé arbitrairement à une seule croix (+).

Il ressort en somme de nos identifications qualitatives des phospholipides intra-tissulaires par chromatographie sur papier, que des lécithines mais surtout des céphalines imprègnent de façon remarquable le parenchyme des tumeurs testiculaires ou ovariennes à stroma-réaction épithélioïde. Il apparaît même que les phosphatidylsérines représentent un des constituants majeurs de ces tumeurs.

La question se pose donc à nouveau, et avec acuité, de savoir si parmi de telles substances phospholipidiques, certaines d'entre elles ne jouent pas un rôle prépondérant dans le déterminisme de la stroma-réaction épithélioïde. Nous avons désiré y répondre, tout au moins en partie, par l'expérimentation.

TROISIEME PARTIE

Tentatives de reproduction expérimentale d'une réaction épithélioïde

Nos recherches histochimiques et biochimiques n'ayant porté que sur des tumeurs testiculaires ou ovariennes et sur des testicules normaux, nous avons été logiquement amené à tenter la reproduction expérimentale d'une réaction inflammatoire épithélioïde chez des rats, par injection intra-testiculaire de phospholipides et de divers produits de contrôle.*

Après avoir indiqué dans un chapitre de généralités les motifs qui ont présidé au choix des substances utilisées et les détails de notre technique, nous donnerons l'ensemble de nos résultats suivis de quelques commentaires.

(*) Cette expérimentation a servi de base à notre mémoire de seconde année du Certificat d'Anatomie Pathologique (Lyon, 1^{er} juin 1962).

CHAPITRE PREMIER

CARACTERISTIQUES GÉNÉRALES DE L'EXPERIMENTATION

I. — CHOIX DES SUBSTANCES INJECTÉES

A) LYOPHILISATS TUMORAUX

Nous aurions dû injecter en priorité le lyophilisat total et l'extrait phospholipidique obtenus à partir de nos tumeurs pourvues d'une stroma-réaction épithélioïde. Nos conditions particulières de travail ne nous ont pas permis de mener à bien ce projet de façon suffisamment précoce pour en faire état dans cette thèse. Sa réalisation est en cours et une publication lui sera consacrée dans quelques mois.

B) PHOSPHOLIPIDES

Les lécithines et les céphalines étant particulièrement abondantes dans les tissus où se développent les structures épithélioïdes, nous nous sommes tout d'abord adressés à elles pour traiter nos animaux.

Nous avons utilisé la phosphatidylcholine d'une part, et la phosphatidyléthanolamine d'autre part, qui nous ont servi de témoins pour nos chromatographies. Ce sont donc des produits synthétiques purs et cristallisés.

Nous n'avons malheureusement pas réussi à nous procurer la phosphatidylsérine dont l'action aurait été intéressante à étudier, puisque ce corps nous a paru, dans notre thèse, représentatif des tumeurs à stroma-réaction épithélioïde.

La formule chimique des phospholipides employés pour nos injections est en tous cas la suivante :

- les lécithines sont représentées par la phosphatidylcholine de formule $C_{40}H_{80}NO_3P$ (β - γ -dipalmitoyl, DL α -lécithine);
- les céphalines sont représentées par la phosphatidyléthanolamine de formule $C_{37}H_{74}O_8N$ (β - γ -dipalmitoyl, DL α -céphaline).

C) PRODUITS DE CONTROLE

Cependant, après être partis de glycéro-phosphatides à composition complexe, nous avons voulu éprouver l'action de produits plus simples correspondant à l'un ou l'autre des divers constituants de la formule de ces glycéro-phosphatides.

C'est ainsi que nous avons retenu le stéarate de sodium, sel sodique d'acides gras qu'il est facile de se procurer et qui provoque dans les tissus, selon HURLEY et SCHELLEY, une réaction identique à celle du palmitate de sodium. Nous pensions révéler ainsi le rôle éventuel du radical palmitate pouvant entrer dans la composition des lécitines et des céphalines.

De même, nous avons expérimenté le caséinate de sodium, protéine phosphorée, afin de rechercher l'action propre de l'atome de phosphore sur les tissus lorsqu'il est lié à un radical autre que l'acide triglycérique.

Enfin, dans un autre ordre d'idées, le sérum glucosé hypertonique à 30 % est entré dans notre arsenal d'injections pour tenter de savoir si la nécrose du parenchyme testiculaire réalisée de la sorte, ne libérait pas des substances lipoïdiques ou autres, capables de susciter la réaction épithélioïde.

II. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

A) CHOIX DE L'ANIMAL

C'est le rat blanc dont la manipulation est commode et la résistance bien connue, que nous avons pris comme sujet d'expérience.

Il s'agit de rats mâles dont le poids varie de 200 à 250 g environ.

Le testicule de ces animaux est petit, encapsulé, d'atteinte facile, et c'est après extériorisation de l'organe, sous le contrôle direct de la vue, que les cinq types de substances dont nous venons de justifier le choix ont été introduits au contact immédiat des tubes séminipares.

B) PREPARATION DE LA SOLUTION

Nous avons utilisé des solutions de phosphatidylcholine et phosphatidyléthanolamine, respectivement à 30 % (à titre d'essai), puis 5 %, 1 %, 0,5 %.

Nous avons préparé également des solutions de stéarate de sodium et de caséinate de sodium à 5 %, 1 %, 0,5 %.

Afin d'obtenir des produits à un titre convenable, nous avons utilisé la méthode classique suivante : à une quantité donnée de substances, 150 mg par exemple, on ajoute 2 ml d'éther sulfurique ; la solution est agitée et, lorsqu'un trouble apparaît, on y incorpore une goutte d'eau distillée, le liquide ainsi obtenu est versé goutte à goutte en remuant constamment dans 4 ml d'eau distillée (eau physiologique), chauffée à 50°, l'ensemble, toujours après agitation, est ramené à 3 ml par évaporation. Nous possédons ainsi une solution de concentration de 5 %. Après refroidissement, le produit est prêt à être injecté.

Notons que, pour le stéarate et le caséinate de sodium, nous avons utilisé ces méthodes en prenant l'éther sulfurique comme milieu de suspension.

C) INTERVENTION ET INJECTION

L'animal est anesthésié au moyen d'une solution d'éther imbibant un lit de coton, placé dans un bocal hermétiquement clos.

Après un temps variant de deux à trois minutes, l'animal est fixé sur un liège stérile. Après désinfection à l'alcool à 90°, les bourses sont incisées au bistouri en regard de chaque testicule. Ces derniers sont alors très accessibles sous leur enveloppe.

La solution, préalablement préparée dans une seringue stérile, est injectée tangentiellement sous la capsule testiculaire à la partie moyenne de l'organe. La plaie cutanée est ensuite refermée en un seul plan, au moyen de fil de lin stérile. L'animal est alors réchauffé et replacé dans sa cage.

A signaler que nous avons perdu deux animaux et que, par quatre fois, les plaies ont suppuré.

D) REPARTITION DES SERIES D'EXPERIENCES

Nous avons disposé de 78 rats divisés en 8 séries différentes.

Chaque animal a subi une injection testiculaire bilatérale, mais le produit injecté n'était pas le même des deux côtés, sauf pour le sérum glucosé hypertonique. Le *Tableau VIII* donne la répartition et les caractéristiques des séries ainsi réalisées.

TABLEAU VIII

	<i>Testicule droit</i>	<i>Testicule gauche</i>
15 rats ont reçu	0,1 ml de lécithine à 30 %	0,1 ml de céphaline à 30 %
12 rats ont reçu	0,1 ml de lécithine à 5 %	0,1 ml de céphaline à 5 %
8 rats ont reçu	0,1 ml de lécithine à 1 %	0,1 ml de céphaline à 1 %
8 rats ont reçu	0,1 ml de lécithine à 0,5 %	0,1 ml de céphaline à 0,5 %
11 rats ont reçu	0,1 ml de stéarate de sodium à 5 %	0,1 ml de caséinate de sodium à 5 %
8 rats ont reçu	0,1 ml de stéarate de sodium à 1 %	0,1 ml de caséinate de sodium à 1 %
8 rats ont reçu	0,1 ml de stéarate de sodium à 0,5 %	0,1 ml de caséinate de sodium à 0,5 %
8 rats ont reçu	0,1 ml de sérum glucosé hypertonique à 30 %	0,1 ml de sérum glucosé hypertonique à 30 %

E) CONTROLE HISTO-PATHOLOGIQUE

Les animaux sont sacrifiés régulièrement tous les trois ou quatre jours, et les testicules extirpés sont fixés dans le liquide de Bouin, puis inclus dans la paraffine et colorés par l'hématoxyline, phloxine, safran.

Il est ainsi possible, d'une façon simple mais suffisante pour notre propos, d'étudier l'apparition, l'évolution et la structure histologique des lésions granulomateuses inflammatoires provoquées dans le parenchyme testiculaire par les substances injectées.

CHAPITRE DEUXIEME

RESULTATS

Il serait fastidieux d'analyser dans tous leurs détails les lésions inflammatoires intra-testiculaires que nous avons expérimentalement provoquées. Les comptes rendus histologiques en sont donnés en annexe à la fin de ce travail. Nous nous contenterons d'un exposé synthétique destiné à mettre en relief la physionomie que prennent les granulomes selon qu'ils procèdent de substances lipoïdiques (lécithines, céphalines, stéarate de sodium) ou de produits non lipoïdiques (caséinate de sodium, sérum glucosé hypertonique).

I. — LES GRANULOMES LIPOIDIQUES

Quelle que soit la concentration de la substance injectée, nous avons remarqué que les lipoïdes, dont nous nous sommes servis, déterminaient, sur un fond de réaction inflammatoire stéréotypé, des variations architecturales fort diverses. Nous aurons donc à considérer des aspects morphologiques communs à toutes les lésions d'origine lipoïdique et des aspects morphologiques particuliers à chacune d'elles.

A) ASPECTS MORPHOLOGIQUES COMMUNS

1° Pendant les trois premières semaines, la substance injectée suscite une inflammation aiguë non suppurée ou suppurée. Elle apparaît sur les coupes sous forme d'une flaque intra-tissulaire qui dissocie les structures normales et qui, peu à peu, s'entoure d'histiocytes macrophagiques. Les tubes séminipares intéressés par le prélèvement contiennent dans leur lumière des histiocytes plurinucléés au cytoplasme rempli de spermatozoïdes mortifiés auxquels BAYLE et GOUYGOU ont donné le nom de spermatophages. Ces spermatophages se retrouvent surtout lors des injections de faible concentration. Ils intéressent

volontiers les tubes séminipares non désintégrés en périphérie de lésions et semblent disparaître vers le vingt-cinquième jour, probablement à la suite d'une destruction totale des éléments des tubes lésés.

2° A partir de la quatrième semaine, la résorption des substances lipoidiques est pratiquement totale dans nos conditions d'expérience et aucune flaque interstitielle étrangère n'est plus retrouvée dans les prélèvements. A cette période, la topographie lésionnelle adopte un schéma original en deux zones : une zone centrale formée de tubes séminipares complètement nécrosés et une zone périphérique dans laquelle ces mêmes tubes partiellement désintégrés sont le siège de précipitations calciques plus ou moins prononcées. Ce cercle périphérique de tubes séminipares calcifiés est pratiquement constant. Sans doute s'agit-il là d'un phénomène commun de pathologie générale en rapport avec la richesse du milieu en lipoides. Ajoutons qu'il existe de multiples macrophages plurinucléés du type cellules géantes à corps étrangers autour des tubes nécrosés.

Insistons enfin sur une curieuse hyperplasie de la glande interstitielle de Leydig qui se manifeste fréquemment en plages denses de cellules rondes très visibles entre les tubes lésés.

3° Cependant, de tels foyers inflammatoires subissent progressivement une organisation conjonctive. Et à leur niveau persistent longtemps et disparaissent rapidement des altérations particulières qui vont maintenant retenir notre attention.

B) ASPECTS MORPHOLOGIQUES PARTICULIERS

1. LE GRANULOME DES LÉCITHINES

Le schéma évolutif précisé plus haut est dominé, dans ce cas, par la présence d'histiocytes lipophagiques typiques avec leur noyau vaguement sphérique, à chromatine fine, disposé au centre d'un cytoplasme véritablement criblé de micro-vacuoles optiquement vides correspondant au fantôme des lipides métabolisés ou, tout au moins, ingérés par la cellule macrophagique. De tels lipophages sont abondants dès le troisième jour, dans les concentrations de lécithines à 30 %. Ils forment des nappes ou des massifs parmi les autres éléments libres. Puis, au fur et à mesure que le granulome évolue, ils deviennent plus rares et se groupent en petits amas. Ils disparaissent au cours de la quatrième semaine. Pour des concentrations plus faibles, ces lipophages sont moins nombreux et la réaction granulomateuse moins visible.

En somme, les lipophages peuvent être considérés, dans nos conditions d'expérience, comme la réponse morphologique habituelle de la libération de lécithines dans le milieu.

A l'inverse, nous n'avons aperçu de structure épithélioïde semblable à celle dont nous allons parler, que dans deux cas (coupes C 5738 et C 6025).

2. LE GRANULOME DES CÉPHALINES

S'opposant aux lipophages des lécithines, la cellule épithélioïde nous est apparue l'élément distinctif de l'injection intra-testiculaire des céphalines. Elle prend la forme d'une cellule allongée, au cytoplasme acidophile, au noyau central souvent encoché et à la chromatine granuleuse dessinant un fin réseau.

Ces cellules épithélioïdes se disposent dès le troisième jour en larges nappes avec çà et là quelques cellules géantes. A partir du sixième jour, s'individualisent des nodules et des follicules épithélioïdes centrés par quelques cellules géantes ou par un magma nécrotique, souvent parsemé de polynucléaires plus ou moins altérés. De telles figures évoquent d'une manière impressionnante les follicules tuberculeux ou les follicules mycosiques.

Ainsi constituées, les formations épithélioïdes persistent jusqu'aux environs du cinquante-deuxième jour. Elles sont étouffées, dès la cinquième semaine, par un réseau conjonctif dont les fibres forment une trame épaisse.

Il est bon d'indiquer, par ailleurs, qu'à faibles concentrations les cellules géantes sont particulièrement nombreuses. Elles se groupent en amas ou restent isolées sur un fond d'histiocytes épithélioïdes.

3. LE GRANULOME DU STÉARATE DE SODIUM

Les lipophages y sont prédominants. Ils font leur apparition entre le quatrième et le septième jour. Leur disparition s'effectue vers le vingt-cinquième jour et leur nombre est moins important pour les concentrations de 1 % et 0,25 % que pour les concentrations plus fortes.

Fait spécial, les précipitations calciques se montrent très marquées, elles sont assez précoces puisqu'on les trouve dès le dix-huitième jour.

A l'opposé, les formations épithélioïdes y sont exceptionnelles (coupes C 5973 et C 6095).

En somme, le granulome du stéarate de sodium est assez superposable à celui des lécithines et tous deux s'opposent à celui des céphalines que nous venons d'envisager. Les deux premiers sont de type lipophagique, le dernier est de type épithélioïde.

II. — LES GRANULOMES DES PRODUITS NON LIPOIDIQUES

Il nous a semblé que le caséinate de sodium et le sérum glucosé hypertonique à 30 % libérés dans le parenchyme testiculaire réalisent comme les lipoides des aspects morphologiques communs pratiquement superposables, avec cependant quelques particularités qui restent propres à chaque substance.

A) ASPECTS MORPHOLOGIQUES COMMUNS

Les substances non lipoidiques provoquent une nécrose, puis une réaction inflammatoire exsudative aiguë et une réaction productive typique avec son tissu de granulation caractéristique entourant la zone altérée. Par la suite, ces lésions évoluent sur un mode classique par résorption des éléments nécrosés, transformation conjonctive du tissu de granulation et sédation du processus inflammatoire.

De tels aspects non spécifiques sont suffisamment connus pour qu'il soit inutile de les décrire en détail.

Notons toutefois que, dans la règle, il n'existe pas avec le caséinate de sodium et le sérum glucosé hypertonique à 30 % les zones systématisées rencontrées dans les granulomes lipoidiques.

Remarquons que les calcifications sont plus rares et que les spermatophages apparaissent précocement dans les tubes où ils deviennent très nombreux.

Quant à l'hyperplasie leydigienne, elle est nettement plus marquée que dans toutes nos autres expériences.

B) ASPECTS MORPHOLOGIQUES PARTICULIERS

Les atteintes caractéristiques de chaque produit sont beaucoup moins spectaculaires qu'avec les injections lipoidiques. Néanmoins, une analyse détaillée conduit à proposer divers détails.

1. LE GRANULOME DE CASÉINATE DE SODIUM

Contentons-nous de brèves remarques :

- Une première remarque s'impose : le caséinate de sodium qui, sur le plan chimique, est une protéine phosphorée complexe, est assez bien toléré par le parenchyme testiculaire et, lorsque la substance ne diffuse pas trop, les lésions se manifestent beaucoup plus sous

la forme d'une dégénérescence des tubes séminipares que sous celle d'une nécrose. C'est vraisemblablement pour cette raison que les spermatophages y semblent plus nombreux que dans les granulomes lipoïdiques.

- La deuxième remarque concerne les difficultés que nous avons éprouvées à retrouver le foyers inflammatoire du parenchyme testiculaire lorsque la substance est injectée à faibles concentrations.
- En troisième lieu, l'évolution dans le temps est rapide et se solde par une cicatrisation précoce.

2. LE GRANULOME DU SÉRUM GLUCOSÉ HYPERTONIQUE A 30 %

Il est bien connu que le sérum glucosé hypertonique à 30 % est une substance nécrosante. Il provoque une agression diffuse non systématisée intéressant aussi bien les tubes que le tissu interstitiel. L'inflammation aiguë exsudative du premier jour est très importante. Puis, lorsque le processus régresse, on remarque que certains tubes sont nécrosés en totalité, alors que d'autres paraissent simplement dégénératifs, mais aucun ne reste intact.

Parallèlement, les spermatophages sont nombreux et d'apparition précoce.

L'hyperplasie leydigienne est, pour sa part, étendue à tous les îlots glandulaires interstitiels. Cette hyperplasie contraste du reste avec une discrète fibrose inflammatoire, péritubulaire, à substance fondamentale abondante et cellules peu nombreuses.

Signalons enfin que, dans ce type d'injection, les lésions sont tellement diffuses que macroscopiquement, lors des prélèvements tardifs, le testicule est découvert petit, ferme à la palpation et de structure plus homogène qu'à l'état normal.

En somme, les produits non lipoïdiques entraînent des lésions inflammatoires relativement communes. Et, en ce qui nous concerne, le fait important que nous désirons souligner est l'absence quasi totale de formations épithélioïdes au sein de ces altérations inflammatoires.

CHAPITRE TROISIEME

COMMENTAIRES

Les traits saillants de notre expérimentation peuvent se schématiser sans peine en trois propositions.

En premier lieu, les céphalines à type de phosphatidyléthanolamine injectées à nos rats provoquent de façon courante une réaction épithélioïde majeure dont les éléments se disposent souvent en follicules ou en nodules ornés de cellules géantes.

En second lieu, les lécithines et le stéarate de sodium réalisent une réaction histiocytaire lipophagique intense exceptionnellement accompagnée de rares cellules épithélioïdes ou géantes.

En dernier lieu enfin, la caséinate de sodium et le sérum glucosé hypertonique ne déclenchent qu'une réaction inflammatoire aiguë de type commun.

Ainsi formulées, les conclusions de nos protocoles expérimentaux nous incitent à quelques développements d'ordre comparatif et biochimique.

I. — COMPARAISON DE NOS RÉSULTATS AVEC CEUX DE TRAVAUX RÉCENTS

Les diverses publications récentes que nous avons consultées ne font pas toutes état de résultats concordants, loin de là.

Certains auteurs, comme Mlle LACOURT, n'ont étudié que des granulomes réactionnels à des substances lipidiques, telles que l'huile de foie de morue, et obtiennent des granulomes de résorption giganto-cellulaires. D'autres, dont HIRCH, HURLEY et SCHELLEY, semblent

avoir considéré l'action des lécithines en milieu conjonctif comme représentative du mode réactionnel de tous les phospholipides, y compris les céphalines. Ils accordent une propriété similaire aux acides gras et aux savons tels que le stéarate de sodium.

Cependant, à l'inverse, BLANC prétend, pour sa part, que l'injection de lécithine ne détermine chez l'homme qu'une réaction histiocytaire commune et ne signale aucune apparition de cellules épithélioïdes.

Il en est de même de HAAS et KIMMELSTIEL. De leur côté, COLLET et DANIEL-MOUSSARD réinjectant dans l'épiploon de rats les extraits phospholipidiques obtenus à partir de lésions silicotiques d'une première série de rats, n'observent que des lésions inflammatoires communes à type de cellules lymphocytaires et histiocytaires. En aucun cas ils n'ont remarqué de nodules épithélioïdes. Ils interprètent cette modalité réactionnelle comme due à une trop grande solubilité de leurs solutions dans un milieu richement vascularisé.

Quant à nous, répétons-le, nous n'avons retrouvé de formations épithélioïdes caractérisées qu'après introduction intra-testiculaire de céphaline phosphatidyléthanoline pure. Et sans prétendre résoudre les contradictions que nous venons de souligner, c'est ce seul résultat qui alimentera notre discussion.

II. — DÉDUCTIONS BIOCHIMIQUES

L'injection intra-testiculaire de céphaline phosphatidyléthanoline étant suivie d'une réaction inflammatoire épithélioïde, il convient d'enquêter sur les facteurs responsables d'une pareille réaction : sont-ils libérés par le parenchyme testiculaire à l'occasion du geste expérimental ou bien dépendent-ils du produit injecté lui-même ?

A) PARENCHYME TESTICULAIRE ET REACTION EPITHELIOIDE

Il se pourrait, *a priori*, que l'injection intra-testiculaire de céphaline entraîne une destruction tissulaire plus ou moins étendue qui donnera secondairement naissance à des produits de désintégration organique capables de déterminer la réaction épithélioïde.

Nous nous croyons autorisés à répondre formellement par la négative. C'est pour vérifier ou infirmer une semblable hypothèse que nous avons pris soin, nous l'avons dit, d'inscrire le sérum glucosé

hypertonique à 30 % sur la liste de nos essais. Ces derniers sont concluants ; l'injection de sérum glucosé hypertonique à 30 %, drogue nécrosante par excellence, n'est jamais suivie de réaction inflammatoire épithélioïde. En d'autres termes, un testicule normal brutalement adulté par des corps exogènes nécrosants ne contient pas de substances susceptibles de commander directement par elles-mêmes cette réaction épithélioïde.

On objectera cependant qu'en pathologie humaine, des faits troublants ne cadrent guère avec cette réfutation. FRUHLING et BATZEN-SCHLAGER ont récemment insisté sur des cas « d'orchi-épididymites et de prostatites chroniques histiocytaires et géiganto-cellulaires résorptives ». Les lésions se manifestent, nous l'avons laissé entrevoir dans notre introduction, sous la forme de structures folliculaires, histiocytaires et macrophagiques, vaguement épithélioïdes, évoquant la tuberculose et assez comparable à celles que l'injection de céphaline reproduit chez nos animaux. Mais nous répondrons que les conditions biologiques ne semblent guère superposables, que les orchi-épididymites et prostatites résorptives sont, en général, des maladies au long cours, et qu'il n'est pas impossible qu'une destruction progressive du parenchyme testiculaire par une inflammation chronique aboutisse finalement à imprégner le milieu intérieur de produits capables de provoquer la réaction épithélioïde, soit par eux seuls, soit par leur combinaison. Il serait spécialement intéressant, à notre sens, de rechercher et de doser les phospholipides en semblable occasion.

Rappelons, en outre, que sur le plan expérimental, MULLANEY rapporte des faits intéressants du même genre : cet auteur résèque le canal déférent du rat à 2 cm de son origine, et après diathermo-coagulation de l'extrémité proximale de ce déférent, il abouche l'épididyme au scrotum de telle façon que le liquide spermatique s'écoule dans les tissus cellulux scrotaux. Il étudie ensuite les réactions engendrées dans le milieu par la résorption de ce liquide et il constate la formation de structures palissadiques épithélioïdes centrées par des cellules géantes qui persistent jusqu'au deux cent huitième jour.

L'auteur irlandais attribue de tels aspects aux produits de désintégration du liquide séminal. Cette question du rôle des produits de destruction du parenchyme testiculaire n'est donc pas entièrement résolue.

Quoi qu'il en soit, si nous nous en tenons aux strictes données de notre expérimentation, nous devons reconnaître que l'injection de céphaline n'agit pas en détruisant les tissus testiculaires. La céphaline doit donc intervenir de façon directe et personnelle.

B) FORMULE CHIMIQUE
DE LA CEPHALINE PHOSPHATIDYLETHANOLAMINE
ET REACTION EPITHELIOIDE

On se souvient que les céphalines sont des lipides complexes dont la formule chimique comporte du glycérol, deux acides gras (stéarique, oléique ou palmitique), un atome de phosphore pentavalent et un radical variable, éthanolamine ou sérine.

Nous nous sommes proposé de sonder le comportement de ces divers radicaux vis-à-vis de la réaction épithélioïde. Et, bien que nos moyens d'appréciation restent rudimentaires, nous prenons le parti de les résumer.

Tout d'abord, le glycérol n'intervient pas, puisqu'il est commun aux céphalines et aux lécithines et que ces dernières sont expérimentalement inactives.

Il en est de même des acides gras qui, d'après les travaux consultés (BLANC) et surtout en considérant l'action du stéarate de sodium pris à titre d'exemple, ne suscitent qu'un granulome lipopha-
gique typique.

Il en est encore pareillement de l'atome de phosphore, tout au moins lorsqu'il est lié à une protéine : nous avons vu que la protéine soufrée qu'est le caséinate de sodium ne déclenche pas de réaction inflammatoire majeure, épithélioïde ou autre.

Dans les conditions de nos expériences, il ne reste ainsi que le radical éthanolamine pour prendre la responsabilité de la réaction épithélioïde. Sans méconnaître le côté très théorique de notre raisonnement, et sans perdre de vue que les atomes et les radicaux entrant dans la composition d'un corps complexe peuvent totalement changer de fonction selon la place qu'ils occupent dans la formule chimique, nous sommes donc amenés à concentrer notre attention sur ce radical éthanolamine.

Or, si nous comparons dans ce but la structure de la lécithine inactive à celle de la céphaline-phosphatidyléthanolamine active, nous ne notons que des différences minimes. La première, la lécithine, possède, nous l'avons vu, une fonction N pentavalente tri-méthylée, très alcaline, qui manque à la seconde. Cette dernière fait état, à sa place, et en même position, d'une fonction NH_2 libre. Peut-être est-ce finalement une telle fonction qui commande la réaction épithélioïde.

Mais en argumentant ainsi, nous avons quitté le domaine des faits pour celui des idées, et instruits par notre expérimentation, il est temps que nous abordions maintenant l'étude de quelques-uns des problèmes pathogéniques et histogénétiques posés par la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes.

QUATRIEME PARTIE

Essai de synthèse

Au terme de l'exposé de nos recherches et avant de proposer nos conclusions, nous ressentons la nécessité de faire le point en confrontant entre elles nos constatations anatomo-pathologiques, bio-chimiques et expérimentales.

Malgré son caractère de répétition et la brièveté que nous lui donnerons volontairement, cette démarche nous paraît indispensable. Elle nous aidera à évoquer la complexité de la pathogénie et de l'histogénèse de la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes.

I. Résumé de nos constatations histologiques, biochimiques et expérimentales

Trois faits essentiels se dégagent de nos investigations :

A) Si l'on admet que la mesure indirecte des phospholipides intra-tissulaires par dosage du phosphore de leur molécule possède une certaine valeur, nous devons reconnaître que des phospholipides entrent dans la composition des séminomes-gonionomes et des dysembryomes malins testiculaires ou ovariens. Il nous faut indiquer en outre que ces phospholipides se montrent beaucoup plus abondants dans les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde que dans les autres tumeurs et que dans les testicules normaux.

B) Si nous accordons quelque crédit à la chromatographie sur papier, il nous apparaît que parmi ces phospholipides, la phosphatidyléthanolamine et surtout la phosphatidylsérine, imprègnent de façon privilégiée les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde.

C) Une réaction inflammatoire comparable à celle de la stroma-réaction épithélioïde des cancers peut être expérimentalement réalisée chez le rat par injection intra-testiculaire de phosphatidyléthanolamine pure cristallisée.

Nous pouvons inférer de ces trois faits, que la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes s'épanouit électivement dans les tissus néoplasiques riches en phospholipides et que, selon toute vraisemblance, de tels phospholipides commandent sa genèse.

En d'autres termes, nous pensons devoir confirmer l'hypothèse avancée par MM. J.F. MARTIN et F. CABANNE dès 1956, selon laquelle les phospholipides jouent un rôle dans le déterminisme de la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes, au même titre qu'ils le font pour les lésions inflammatoires spécifiques de la tuberculose ou de la sarcoïdose.

A vrai dire, l'analyse de nos protocoles nous amène à relever que ce rôle n'est pas simple et que la question demande à être serrée de plus près.

II. — Phospholipides intra-tissulaires et pathogénie de la stroma-réaction à cellules épithélioïdes

De toute évidence le terme général de phospholipides reste trop vague pour nous permettre de circonscrire le problème.

Dans le cadre limité des néoplasmes testiculaires et ovariens auquel nous nous sommes cantonné, il est patent de prime abord, que tous les séminomes-goniomes, tous les dysembryomes, tous les testicules normaux sont pourvus de phospholipides alors que certains d'entre eux seulement s'ornent d'une stroma-réaction épithélioïde. La présence de « phospholipides » intra-tissulaires n'est donc pas en soi un facteur suffisamment caractérisé pour qu'on lui attribue sans autre spécification la paternité d'une stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes. Il nous faut donc tâcher d'être plus précis.

A) ROLE DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DES PHOSPHOLIPIDES

Nous avons noté que la structure chimique des phospholipides comptait au premier chef pour l'élaboration de la réaction épithélioïde. Et les données chromatographiques ainsi que les protocoles expérimentaux nous prouvent qu'en ce domaine, les lécithines cristallisées se révèlent inactives par elles-mêmes, alors que les céphalines font preuve d'une action indéniable.

Ainsi retrouvons-nous une fois encore, l'importance des radicaux chimiques entrant dans la composition des substances qui retiennent notre attention : c'est le radical NH_2 libre appartenant en propre aux céphalines qui nous semble *à priori* devoir être incriminé. Quant au reste il y a trop peu de différences entre phosphatidyléthanoline manifestement efficace expérimentalement et phosphatidylsérine certainement abondante dans les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde pour que nous jugions actuellement raisonnable de poursuivre plus longuement notre enquête de responsabilité : ces deux corps ne diffèrent finalement l'un de l'autre que par un simple processus de décarboxylation et nous nous sentons présentement incapable, d'attribuer à l'un plus qu'à l'autre le pouvoir d'inciter la réaction épithélioïde.

On peut se demander à la vérité si, à côté des céphalines, agents essentiels de la stroma-réaction épithélioïde, d'autres facteurs physico-chimiques secondaires ne doivent pas encore être pris en considération.

B) ROLE DE FACTEURS SURAJOUTES

1° La forte concentration du parenchyme tumoral en céphalines intervient peut-être, puisque toutes choses égales par ailleurs, un néoplasme a d'autant plus de chances de susciter une stroma-réaction épithélioïde, qu'il est plus riche en ces phospholipides. Mais cette remarque n'est ni certaine, ni très logique.

2° L'état libre ou combiné des phospholipides mérite aussi d'être apprécié. On peut supposer que les phospholipides restant inclus dans le cytoplasme des cellules tumorales et dosés malgré tout dans le lyophilisat sont sans effet sur le stroma cancéreux, alors qu'ils deviennent stimulants après avoir été libérés par la nécrose. Nous avons trop insisté sur les corrélations existant entre les foyers de nécrose et les structures épithélioïdes, tant sous l'angle morphologique pur qu'histochimique, pour nous appesantir à nouveau sur un tel rapprochement. Dans un ordre d'idées voisin, nous pouvons invoquer encore l'état de dégradation biochimique qui résulte de la nécrose des tissus riches en phospholipides : il se peut qu'une nécrose brutale comparable à celle que provoque le sérum glucosé hypertonique de notre expérimentation entraîne une désintégration moléculaire telle que les produits libérés ne soient plus efficaces, tandis qu'une nécrose « ménagée » pourra imprégner le milieu de phospholipides histogénétiquement capables de déclencher une réaction épithélioïde.

3° Parallèlement, les phospholipides libérés ne deviennent peut-être « épithélioformateurs » qu'en se combinant à d'autres substances voisines telles que les lipoprotéines à chaînes latérales nombreuses, que les tumeurs sont le siège de bouleversements métaboliques locaux des acides gras divers ou même des lipides simples. Il est certain fort mal connus, dépendant de la structure même de l'organe envahi et induits par des perturbations circulatoires ou par des phénomènes inflammatoires concomitants. Et il n'est pas interdit de penser que la réalisation de la réaction épithélioïde soit favorisée ou inhibée par le métabolisme propre du milieu dans lequel s'intègre le produit phospholipidique essentiellement responsable.

4° Il est raisonnable enfin, de supposer qu'un phospholipide n'aura de chance d'entraîner une réaction épithélioïde que dans la mesure où il demeurera un temps suffisamment long dans les tissus. Sa solubilité doit donc entrer en considération. A ce titre, nous avons plaisir à relever pour soutenir notre propos, que les lécithines inactives sont relativement solubles *in vivo* tandis que les céphalines actives se montrent peu solubles et restent de ce fait en contact intime et prolongé avec le stroma des tumeurs qu'elles imprègnent et dans lequel apparaît la réaction épithélioïde.

III. — Phospholipides intra-tissulaires et histogénèse

Si les remarques qui précèdent, font ressortir sous des aspects variés, que phospholipides intra-tissulaires et stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes sont intimement unis, elles n'en expliquent pas de façon plus claire le mécanisme profond de l'histogénèse de cette stroma-réaction. En ce domaine le problème se concentre sur la cellule épithélioïde elle-même.

De multiples travaux ont été consacrés à ces cellules épithélioïdes, si originales dans leurs manifestations pathologiques. Nous ne puiserons les arguments de notre court résumé que dans les plus remarquables d'entre eux, dans ceux de CHEVREMONT et de son école en particulier.

Les cellules épithélioïdes ne proviennent certainement pas d'une seule souche cellulaire. Il est admis que de nombreux éléments peuvent leur donner naissance : fibroblastes, histiocytes, monocytes, lymphocytes, plasmocytes, fibres musculaires lisses, éléments épithéliaux mêmes, hépatiques ou rénaux, voire éléments névrogliques tels qu'astrocytes ou microgliocytes. Certaines images notées par J.F. MARTIN et F. CABANNE dans leur travail de 1956, laissent à penser, de surcroît, que les cellules d'un carcinome mammaire seraient peut-être capables elles aussi de se métamorphoser en cellules épithélioïdes.

Il est bon de savoir en tous cas qu'une telle métamorphose cellulaire ne se produit pas toujours de façon directe. CHEVREMONT estime qu'elle se réalise dans la règle par l'intermédiaire d'un stade histiocytaire obligatoire : il y aurait tout d'abord transformation histiocytaire des multiples cellules énumérées ci-dessus, et l'on sait que ce point n'est plus à démontrer ; puis secondairement, des histiocytes néoformés deviendraient cellules épithélioïdes au même titre que les autres histiocytes autochtones, éléments normaux de tout tissu mésenchymateux.

Or d'après la conception de l'histologiste liégeois basé sur de solides confrontations expérimentales « la transformation histiocytaire et vraisemblablement la formation des cellules histiocytaires en général, sont réglées par un déterminisme chimique. C'est la choline qui en est le facteur déterminant ».

Nous ne voyons pas sans un réel intérêt mettre la choline en cause dans une pareille conception histogénétique. N'oublions pas,

en effet, que les lécithines sont des phosphatidylcholines. De là à imaginer que la phosphatidylcholine participe à la métamorphose histocytaire dans nos tumeurs à stroma-réaction épithélioïde, il n'y a qu'un pas.

Résumons-nous : le rôle des phospholipides est peut-être plus important encore que nous ne l'avions pensé. Peut-être se manifeste-t-il en plusieurs étapes. Dans un premier temps, les lécithines présideraient à la transformation histocytaire d'éléments variés entrant dans la constitution du parenchyme tumoral. Dans un second temps, les céphalines prendraient le relais et induiraient la métamorphose épithélioïde des histiocytes ainsi nés sur place.

* *

On voit à quel point les explications que nous proposons demeurent dans le domaine des hypothèses, et combien il nous faudra multiplier nos investigations avant de les infirmer ou de les confirmer.

Aussi bien nos recherches ne sont-elles pas terminées. Nous avons tenu à annoncer que nous les poursuivions actuellement en essayant de savoir si l'injection expérimentale du lyophilisat total et de l'extrait phospholipidique de nos néoplasmes était capable de reproduire une réaction épithélioïde chez le rat, espérant ainsi boucler le cercle de nos premiers contrôles et prouver formellement à la manière de SABIN, que les phospholipidiques tumoraux portent la responsabilité de cette réaction épithélioïde. Nous aurons encore bien des problèmes à élucider par la suite.

Il n'en reste pas moins qu'à la lumière des faits que nous avons réunis et des discussions que nous avons soulevées, la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes des séminomes-goniomes et des dysembryomes testiculaires ou ovariens nous apparaît comme un phénomène de pathologie générale comparable à celui qui préside à la réalisation des altérations spécifiques de la tuberculose. Et tout en reconnaissant que l'état présent de nos connaissances nous interdit d'établir une correspondance étroite entre la texture histologique d'une lésion et la teneur du tissu dans laquelle elle se développe en substances organiques déterminées, nous nous sentons autorisé à mettre l'accent sur le déterminisme biochimique des aspects microscopiques que nous avons étudiés.

CINQUIEME PARTIE

Observations

Cette dernière partie est consacrée à l'exposé analytique de nos protocoles anatomo-cliniques et de nos protocoles expérimentaux.

Un premier chapitre donnera le détail des lésions macroscopiques et histologiques rencontrées en pathologie humaine, au niveau des testicules et des ovaires. Nos observations sont présentées suivant le même ordre que nous avons suivi jusqu'ici dans notre travail.

Un second chapitre comportera les compte-rendus histologiques afférents aux 78 rats de notre expérimentation ; ces compte-rendus seront groupés selon la nature du produit injecté, sa concentration, et la date du prélèvement.

CHAPITRE PREMIER

TUMEURS TESTICULAIRES ET OVARIENNES

I. — Séminomes-goniomes

OBSERVATION N° 1

(N° C 2947)

Monsieur P... Lucien, cinquante-six ans — Castration unilatérale
le 16 mars 1959.

Examen macroscopique :

La pièce opératoire représente un gros testicule longitudinalement ouvert et mesurant 8 cm × 5 cm × 3 cm, ainsi que 4 cm de cordon épaissi. La forme extérieure de ce testicule est pratiquement conservée et de grosses veines cheminent à la surface de la vaginale.

Par contre, son architecture normale interne a pratiquement disparu, en particulier, l'épididyme n'est plus reconnaissable. L'organe paraît homogénéisé de teinte chamois clair et se trouve traversé, à sa partie moyenne, par un sillon profond le divisant en deux lobes à peu près égaux.

L'ensemble est macroscopiquement évocateur d'un séminome-goniome.

Examen microscopique :

Il s'agit bien d'un *séminome-goniome*. La tumeur est typiquement formée de cellules claires presque toutes semblables, munies d'un noyau hyperchromatique. Ses cellules se disposent en lobules ou en cordons irréguliers, séparés les uns des autres par de grêles travées conjonctives.

Mitoses et monstruosité relativement nombreuses.

Foyers nécrotiques rares.

Il faut noter l'intensité toute spéciale de la stroma-réaction qui se caractérise d'une part par un infiltrat lymphocytaire diffus ou nodulaire des travées conjonctives, ainsi que par la formation de cellules épithélioïdes, généralement groupées en nodules.

Un prélèvement a été effectué à l'extrémité du cordon ; aucun boyau néoplasique n'a été aperçu à ce niveau. Il existe par contre plusieurs petits amas de cellules de Leydig, à disposition péri-nerveuse et un bloc calcifié cerné de fibrose.

OBSERVATION N° 2

(N° C 5638 et Laboratoire d'Anatomie Pathologique
du Centre Hospitalier Régional de Grenoble, n° P 733)

Monsieur F..., vingt-neuf ans — Castration unilatérale le 29 octobre 1960.

Examen macroscopique :

N'a pu être effectué.

Examen microscopique :

Aspect typique de *séminome-goniotome* avec nappes de nécrose acidophile, stroma inflammatoire assez bien développé, mais relativement pauvre en cellules épithélioïdes.

A noter, dans le parenchyme testiculaire voisin, une hyperplasie de la glande interstitielle et un ralentissement considérable de la spermatogénèse. Certains tubes conservent encore pendant quelques spermatozoïdes normaux.

OBSERVATION N° 3

(N° B 4577)

Monsieur F... René, cinquante-et-un ans — Castration unilatérale le 23 mars 1959.

Examen macroscopique :

Le testicule longitudinalement ouvert mesure 7,5 cm × 5,5 cm × 3 cm dans ses plus grands diamètres. Il se trouve à peu près totalement envahi par une tumeur ovoïde, assez bien limitée, de 6,5 cm × 4,5 cm × 2,5 cm. Cette tumeur refoule à la périphérie le parenchyme testiculaire jaunâtre qui reste encore très reconnaissable, ainsi que l'épididyme dans la région postéro-supérieure de la pièce.

A la coupe, le néoplasme est homogène, gris rosé, simplement parsemé de petits foyers nécrotiques macroscopiquement visibles.

Examen microscopique :

Il s'agit d'un *séminome-goniotome* caractéristique.

Les cellules néoplasiques, presque toutes semblables, possèdent un cytoplasme clair ou faiblement basophile, ainsi qu'un noyau hyperchromatique, volontiers nucléolé. Elles se groupent en cordons ou en massifs denses, séparés les uns des autres par des travées fibreuses ou fibro-hyalines.

Présence de foyers nécrosés.

Stroma-réaction importante, tantôt purement lymphocytaire, tantôt encore épithélioïde, en amas et en traînées.

OBSERVATION N° 4

(N° B 4965)

Monsieur P... Joseph, soixante-et-un ans — Castration unilatérale gauche le 9 juin 1959.

Examen macroscopique :

Grosse tumeur nodulaire prenant en bloc le testicule, qui mesure 6 cm $\times$ 5 cm $\times$ 2,5 cm dans ses plus grands diamètres. Cette tumeur respecte l'épididyme et la vaginale dont le feuillet viscéral se montre simplement blanchâtre, épaissi et dépoli. A la coupe, elle est gris rosé, homogène, mais parsemée de foyers nécrotico-hémorragiques.

Les 6 centimètres de cordon paraissent normaux.

Examen microscopique :

Il s'agit non pas d'un séminome-goniome, mais d'un *séminome spermatocyttaire* de P. Masson.

Comme dans un séminome-goniome, la tumeur se dispose en gros lobules, séparés les uns des autres par des travées conjonctives. Mais ces travées ne contiennent aucun aspect de stroma-réaction inflammatoire lymphocytaire et épithélioïde, comme on en rencontre dans un goniome. De plus, ses cellules, tout en possédant même physionomie générale, sont de tailles très variées et, de place en place, certains noyaux montrent des figures de spirème comparables à celles d'un début de méiose.

Mitoses et monstruosité nombreuses. Présence de rares foyers nécrotiques.

Epididyme discrètement scléreux avec petits kystes séreux en un point, et cordon normal.

OBSERVATION N° 5

(N° B 6038)

Monsieur D... Robert, quarante-cinq ans — Castration unilatérale droite le 9 février 1960.

Examen macroscopique :

Gros testicule mesurant 11 cm $\times$ 7 cm $\times$ 5 cm dans ses plus grands diamètres. L'organe est superficiellement cravaté par des veines volumineuses et dilatées. Il se trouve uniformément envahi par une tumeur massive, de teinte chamois clair, parsemée de rares foyers nécrotiques jaunâtres.

Le néoplasme émet deux importants lobules en direction de l'épididyme qui est refoulé, allongé et ne paraît pas envahi.

Examen microscopique :

Comme la macroscopie le laissait prévoir, il s'agit d'un *séminome-goniome*.

Les cellules claires, toutes semblables, se disposent généralement en cordons étroits et anastomotiques, séparés les uns des autres par de minces cloisons fibreuses. Ces dernières se montrent fréquemment infiltrées de lymphocytes et de petits amas histiocytaires qui prennent de place en place une physionomie épithélioïde ou géant-cellulaire.

L'épididyme aperçu en un point reste pratiquement normal.

OBSERVATION N° 6

(N° B 8048)

Monsieur C... André, trente-neuf ans — Castration unilatérale le 8 mars 1961.

Examen macroscopique :

La pièce opératoire pèse 170 g. Elle comprend un gros testicule bosselé mesurant 7 cm × 6 cm × 4 cm dans ses plus grands diamètres et 9 cm de cordon.

La dissection permet de constater que le testicule se trouve massivement envahi par une tumeur grisâtre très nécrosée, parsemée de foyers hémorragiques. Elle fait apercevoir que la vaginale épaissie est accolée à l'albuginée sur la majeure partie de sa surface et que cet accolement englobe l'épididyme. Elle oblige surtout à reconnaître qu'un noyau néoplasique de la taille d'un pois est situé dans le cordon, au niveau même de la tranche de section chirurgicale supérieure. Il faut du reste noter que ce cordon paraît infiltré dans presque toute sa longueur par le processus tumoral.

Examen microscopique :

La nécrose, les hémorragies et la fréquence des figures dégénératives cellulaires sont telles, sur toute la surface des préparations, que le diagnostic est très difficile.

Cependant les divers prélèvements effectués au niveau de la tumeur permettent de penser qu'il s'agit bien d'un *séminome-goniotome*.

Parmi les vastes nappes de nécrose et de cellules dégénérées, apparaissent en effet de place en place, des amas lobulés d'éléments clairs et tous semblables, assez caractéristiques de ce type de tumeur.

De plus, en un seul point se constitue une stroma-réaction minime de type lympho-épithélioïde qui n'est retrouvée nulle part ailleurs et qui est, elle aussi, spécialement évocatrice de séminome-goniotome.

OBSERVATION N° 7

(N° B 9397 et B 9398)

Monsieur L... Pierre, quarante ans — Castration bilatérale le 20 octobre 1961. *Séminomes-goniotomes testiculaires bilatéraux*.

Examen macroscopique :

— *Testicule droit* (B 9397 — fig. 6) : la pièce opératoire pèse 170 g et mesure 9,5 cm × 4,5 cm × 4 cm dans ses plus grands diamètres ; 7 cm de cordon lui sont annexés. La dissection fait apparaître deux nodules tumoraux situés l'un au-dessus de l'autre et dont le supérieur semble un tiers moins gros que l'inférieur. Ces deux nodules occupent toute l'aire testiculaire. Aucune structure normale n'est retrouvée à leur périphérie et ils semblent adhérer intimement à l'albuginée ainsi qu'à la vaginale. Tous deux sont homogènes et exsudent un suc abondant à la coupe. L'inférieur est gris rosé et le supérieur violacé.

(*) Observation II de la Communication présentée à Lausanne, devant la *Société Anatomique de Paris*, le 19 mai 1962 (F. CABANNE, C.-R. BARON, P. DUSSERE et R. MICHIELS).

— *Testicule gauche* (B 9398) : l'organe extirpé pèse 400 g. C'est une sorte de sphère de 10 cm de diamètre environ, suspendue à un tissu cordonal et lamelleux de 16 cm de longueur.

La section par tranches rapprochées montre que dans sa région centrale, la moitié de la tumeur est transformée en une bouillie nécrotico-hémorragique de teinte vineuse. Pas plus de ce côté qu'à droite, ne persiste le moindre vestige testiculaire visible à l'œil nu.

Examen microscopique :

L'aspect de *séminome-goniome testiculaire* est partout frappant avec ses grosses cellules claires stéréotypées, volontiers monstrueuses, mitotiques et groupées en massifs invariables ou en nappes plurilobulées. Toutefois, des variantes doivent être signalées, suivant que l'on considère les deux nodules de droite et la tumeur gauche.

Dans le nodule supérieur droit (coupes B 9397/I), les plages de goniome restent très homogènes, à peine nécrosées et cernées de quelques tractus fibreux. Elles s'ornent de rares plasmodes isolés munis d'un cytoplasme granuleux éosinophile et d'une dizaine de noyaux chromophiles.

Le nodule inférieur droit (coupes B 9397/II) est parsemé, par contre, de petites plaques de nécrose et possède une stroma-réaction spécialement développée à prédominance de lymphocytes et de cellules épithélioïdes. Ces dernières sont typiques et bâtissent en plusieurs régions des sortes de follicules tuberculoïdes.

Les mêmes disposition se remarquent à gauche (coupe B 9398), tant au point de vue de la nécrose qui est extensive que de la stroma-réaction qui paraît notoirement épithélioïde.

Ajoutons que toute trace de tubes séminipares a disparu ; que les prélèvements étagés réalisés sur les cordons sont indemnes d'extension néoplasique et que l'un d'eux situé à plus de 4 cm du pôle supérieur du testicule gauche s'orne d'un gros amas de cellules de Leydig étalées au centre d'un filet nerveux amyélinique.

OBSERVATION N° 8

(N° B 7122)

Mademoiselle P... Nelly, douze ans — Hystérectomie avec castration bilatérale le 21 août 1961. *Séminomes-goniomes ovariens bilatéraux*.

Examen macroscopique :

La pièce opératoire adressée en entier au laboratoire comprend en position anatomique normale :

- a) Un minuscule utérus infantile muni de son col et mesurant 2 cm × 2 cm × 1,5 cm dans ses plus grands diamètres. Cet utérus paraît normal et son

(*) Observation I de la Communication présentée à Lausanne, devant la *Société Anatomique de Paris*, le 19 mai 1962 (F. CABANNE, C.-R. BARON, P. DUSSERRE et R. MICHIELS).

étude histologique révélera qu'il est intérieurement tapissé d'un endomètre quiescent, n'ayant pas encore subi de modifications pré-pubertaires de ses glandes ou de son chorion.

Les deux trompes qui lui sont annexées conservent elles aussi une morphologie normale, mais se montrent congestives, allongées et étalées sur les tumeurs ovariennes.

- b) Une tumeur ovarienne droite ovoïde, pesant 260 g et mesurant 11 cm $\times$ 8 cm. Cette tumeur, bien encapsulée, est de consistance molle.

Ses tranches de section rosâtres se trouvent parsemées de points de nécrose et d'hémorragie.

- c) Une tumeur ovarienne gauche, également ovoïde et bien encapsulée, pesant 120 g et mesurant 8 cm $\times$ 6 cm. De consistance fibreuse, de structure dense, le néoplasme présente de ce côté, à la coupe, un aspect homogène et une teinte blanc nacré.

Examen microscopique :

Il s'agit de *séminomes-goniomes ovariens*.

Les deux tumeurs possèdent une architecture histologique comparable. Elles sont faites de volumineuses cellules grossièrement toutes semblables, aux contours réguliers ou peu nets, au cytoplasme clair, riche en glycogène après coloration au carmin de Best, et au noyau nucléolé, hyperchromatique, volontiers monstrueux ou mitotique. Ces éléments se groupent en cordons onduleux ou en larges nappes que ponctuent, de-ci de-là, des lymphocytes, des histiocytes ou des plasmocytes.

Une telle structure monotone est néanmoins l'objet de quelques variantes.

A droite (coupe C 7122/I — *fig. 5*), en particulier au voisinage des foyers nécrotico-hémorragiques très nombreux, les cellules se rétractent, deviennent acidophiles et polymorphes, tandis que les cordons néoplasiques se désagrègent ; il en résulte alors des aspects d'interprétation difficile qui pourraient évoquer un dysembryome immature s'ils étaient seuls examinés. Mais l'analyse détaillée des préparations ne laisse place à aucun doute et permet d'éliminer formellement cette hypothèse de dysembryome.

A gauche (coupes C 7122/II), apparaissent de longues trainées ou des nodules de cellules épithélioïdes occasionnellement ornées d'une cellule géante qui demeurent invisibles du côté opposé malgré des recherches minutieuses. La stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes ainsi réalisée est véritablement prédominante.

II. — Dysembryomes

OBSERVATION N° 9

(N° C 3223)

Monsieur G... Roger, quarante-sept ans — Castration unilatérale
le 5 mai 1959.

Examen macroscopique :

Le testicule est augmenté de volume dans tous ses diamètres et mesure 11 cm × 7 cm × 4 cm ; 8 cm de cordon œdématié et épaissi lui sont associés. La vaginale, épaissie elle aussi, adhère à toute la face postérieure de l'organe et l'épididyme n'est pratiquement plus reconnaissable.

À la coupe, la tumeur occupe à peu près toute l'aire du parenchyme testiculaire. Elle est jaune soufre ou gris rosé, profondément nécrosée ou hémorragique.

Examen microscopique :

Il s'agit d'un *dysembryome immature à prédominance ecto et mésoblastique*, dont la haute malignité ne fait pas de doute (« ecto-mésoblastome »).

Dans les zones qui ne sont pas nécrosées, le néoplasme paraît généralement formé de grosses cellules arrondies, polyédriques ou prismatiques, au cytoplasme clair ou basophile et au noyau riche en chromatine. De tels éléments se groupent le plus souvent en massifs denses, donnant aux préparations une physionomie de pseudo-séminome. Cependant, par places, ils dessinent aussi des tubes allongés simples ou ramifiés, des festons, des travées irrégulières et même des cavités anfractueuses.

Par ailleurs, le contingent mésoblastique constitue des plages beaucoup plus aérées construites en petites cellules anastomosées entre elles et formant une résille aux mailles d'aspects variés, imbibées d'une substance anhisto acidophile.

À noter enfin, de-ci de-là, des figures complexes rappelant les « formes embryoides » de P. Masson.

Mitoses rares, monstruosité très fréquentes. Stroma-réaction inflammatoire commune.

OBSERVATION N° 10

(N° C 5329)

Monsieur L... Daniel, vingt-et-un ans — Castration unilatérale gauche
le 17 août 1960.

Examen macroscopique :

N'a pu être effectué.

Examen microscopique :

Dysembryome mixte immature et différencié de type poly-embryonnaire et pluri-tissulaire complexe.

Cette tumeur comprend :

- a) Des formes embryoides à divers stades : tout d'abord, des amas denses de cellules de Langhans avec quelques plasmodes tout à l'entour ; des amas langhansiens avec, au centre, une petite cavité à peine ébauchée, qui, à un stade plus évolué, réalise une grosse vésicule bordée de cellules cylindro-cubiques trophoblastiques avec, en un point, un bourgeon de cellules sombres à noyaux bourgeonnants.
- b) Des formes embryoides complexes composées de contingents ectoblastiques à cellules cylindriques hautes, disposées autour d'une cavité ou bien distribuées en travées sinueuses, réalisant de véritables cavités amniotiques, alors que le contingent entoblastique est difficile à mettre en évidence.

Tout autour de ces formations se rencontrent des cellules langhansiennes et des plasmodes isolés ou groupés en petits massifs dans lesquels les anomalies nucléaires sont très marquées.

Cet ensemble néoplasique hautement malin est plongé dans un tissu mésenchymateux embryonnaire à petites cellules rameuses, anastomosées par leurs prolongements et baignant dans un liquide œdémateux. Par places, ce tissu forme des faisceaux conjonctifs, jeunes et adultes, qui cernent les formations immatures. En certains points, la différenciation se fait dans le sens musculaire lisse adulte avec formation de véritables faisceaux musculaires, ou bien réalisent des plages cartilagineuses embryonnaires ou adultes d'aspect morphologique normal, ainsi que d'exceptionnels petits kystes épidermiques.

Le parenchyme testiculaire refoulé par la tumeur est le siège de modifications importantes : les tubes séminipares en état d'involution sertolienne avancée sont noyés dans un conjonctif dense, et les spermatogonies peu nombreuses montrent un cytoplasme ballonné centré par un noyau bourgeonnant.

L'évolution spermatique ne s'effectue plus, car souvent la lumière des tubes a complètement disparu.

À noter, en outre, que la tumeur est très vascularisée et que la nécrose et l'hémorragie y sont importantes.

OBSERVATION N° 11

(N° C 6388)

Monsieur V... Jacques, trente-deux ans — Castration unilatérale gauche le 10 mars 1961.

Examen macroscopique :

La pièce opératoire pèse 40 g. C'est un testicule de 5 cm × 3,5 cm × 2,5 cm dont la forme générale est assez bien conservée et dont l'épididyme reste visible sur la majeure partie de son étendue.

Cependant, toute la région inférieure de l'organe se montre bourgeonnante avec une albuginée particulièrement dissociée par un processus tumoral évident.

À la coupe, ce processus tumoral paraît massif, gris rosé, parsemé de foyers

nécrotico-hémorragiques et beaucoup plus étendu qu'il y semblait extérieurement. Il atteint, à vrai dire, la quasi-totalité de la glande. Seule persiste une petite corne postéro-supérieure de tissu sain de 1 cm $\times$ 5 mm.

Examen microscopique :

Il s'agit d'un *dysembryome immature ectoblastique*.

La tumeur, dont l'étendue histologique confirme qu'elle est très nécrosée, se dispose selon les points en massifs denses prenant l'allure d'un pseudo-séminome ou en structures tubulo-papillaires qui auraient été interprétées jadis comme celles d'un « épithélioma wolffien » du testicule. De plus, elle est parsemée de très rares ébauches de formes embryoides.

Mitoses et monstruosité nombreuses. Stroma-réaction fibro-inflammatoire avec, par places, des traînées ou de petits amas d'histiocytes épithélioïdes parsemés de rares cellules géantes.

Le parenchyme testiculaire, refoulé et partiellement détruit est, lui aussi, le siège d'une stroma-réaction de même type. Comme il est de règle, sa glande interstitielle est hyperplasiée, mais ses tubes ont presque tous subi une involution sertolienne, sont démunis d'éléments spermatogénétiques et cernés d'une basale fibro-hyaline épaissie.

OBSERVATION N° 12

(N° C 7371)

Monsieur M... Louis, trente-et-un ans — Castration unilatérale droite le 11 octobre 1961.

Examen macroscopique :

La pièce opératoire pèse 70 g et mesure 6 cm $\times$ 4 cm dans ses plus grandes dimensions. Elle comprend 12 cm de cordon et une hydatide de Morgagni.

Sa dissection permet de découvrir une tumeur ovoïde du pôle inférieur à grand axe horizontal de 4 cm $\times$ 2,5 cm. Le néoplasme est mal encapsulé, blanc jaunâtre, de consistance myxoïde et gélatiniforme. Son aspect évoque à première vue un dysembryome.

Examen microscopique :

Il s'agit d'un *dysembryome mixte immature et adulte, de structure pluritissulaire complexe* (térato-carcinome des Anglo-Saxons).

Ce dysembryome possède de multiples types tissulaires disposés côte à côte en un fouillis indescriptible.

En tant que tissu adulte, se rencontrent en particulier : de l'épiderme kératinisant ; des fragments de muqueuse malpighienne ; d'autres fragments de muqueuse cylindrique, caliciforme ou non ; du muscle lisse et du cartilage.

Le contingent embryonnaire est non moins polymorphe, ectoblastique en tubes ou en amas ; mésoblastique, neuro-ectoblastique, en nappes avec tubes médullo-épithéliaux primitifs et, surtout, groupements complexes de formes embryoides ébauchées, munis d'éléments trophoblastiques jeunes.

L'ensemble se trouve remanié par des phénomènes secondaires de nécrose, d'hémorragies récentes ou anciennes avec pigmentation hémosidérinique et d'infiltrats inflammatoires lympho-histiocytaires.

A noter que les tubes séminipares voisins conservent encore par places une certaine maturation spermatogénétique et que la glande interstitielle demeure normale.

OBSERVATION N° 13

(N° B 7219)

Monsieur L... Jacques, quarante-trois ans — Castration unilatérale droite le 12 octobre 1960.

Examen macroscopique :

Pièce d'hémicastration de 310 g. Le testicule mesure 10 cm × 7 cm × 6 cm dans ses plus grands diamètres et se trouve accompagné de 7 cm de cordon apparemment normaux.

L'organe se trouve profondément envahi par une volumineuse tumeur polylobulée qui se développe à son pôle inférieur et qui occupe les 4/5^e de son volume. Le parenchyme testiculaire proprement dit se trouve refoulé vers le haut en un croissant de 1,5 cm d'épaisseur au maximum.

Le néoplasme est nécrosé dans sa majeure partie. Les seules zones vivaces qui persistent forment une mince bordure en bas et en arrière, ainsi qu'un massif comparable à du frai de grenouille qui a effondré l'albuginée et qui colonise la vaginale sur la moitié de sa hauteur.

Compte tenu du polymorphisme tumoral, des teintes variées de ces différentes parties et de l'existence d'une petite cavité remplie d'une substance mucoïde, le diagnostic de dysembryome paraît macroscopiquement plus probable que celui de gonioïme.

Examen microscopique :

L'analyse des divers prélèvements effectués en des points variés de la pièce opératoire permet tout d'abord de noter que le cordon est libre de tout envahissement néoplasique. Elle autorise ensuite à confirmer le diagnostic de *dysembryome immature, pluritissulaire à prédominance de mésoblastome*. Dans les zones qui ne sont ni nécrosées ni hémorragiques, elle comprend en effet des agglomérats de petites cellules claires ou foncées, réunies en massifs aérés, dessinant des cavités très irrégulières, des papilles polymorphes et des sortes de labyrinthes généralement centrés par un vaisseau. A côté de ce contingent mésoblastique essentiel, se remarquent des nappes ectoblastiques et peut-être même trophoblastiques, ainsi que de petits cordons à différenciation para-malpighienne. Mitoses et monstruosité nombreuses. Stroma-réaction inflammatoire commune.

A noter, dans le parenchyme testiculaire de voisinage, la suppression totale de toute activité spermatogénique, les tubes ne contenant guère que des éléments sertoliens. Par contre, la glande interstitielle reste pratiquement normale.

III. — Lympho-sarcome

OBSERVATION N° 14

(N° B 6234)

Monsieur D... Lucien, soixante-douze ans — Castration unilatérale droite le 18 mars 1960.

Examen macroscopique :

Testicule droit de la taille d'un œuf de poule avec un épидидyme normal. A la coupe, il existe une masse tumorale de 4 cm de diamètre, sphérique et se développant dans la région centrale de l'organe. Son aspect est blanchâtre avec quelques zones nécrotico-hémorragiques diffusément réparties.

Examen microscopique :

Il s'agit de toute évidence d'un *lymphosarcome lymphoblastique* : amas compacts de cellules lymphoblastiques à contours nets et à noyau fréquemment monstrueux ou mitotique ; adjonction occasionnelle de lymphocytes, de polynucléaires éosinophiles et d'éléments réticulaires.

Il faut toutefois noter, de place en place, des plages d'allure blastémateuse et réticulo-sarcomateuse d'un assez mauvais pronostic.

A signaler que le parenchyme testiculaire de voisinage est généralement atrophié et formé de tubes scléro-hyalins.

Nous indiquons simplement en annexe les numéros d'inscription au laboratoire des testicules normaux examinés, ainsi que l'âge de leur porteur :

N° B 5652 — 78 ans
B 7878 — 49 ans
C 4374 — 47 ans
C 4400 — 56 ans
C 5197 — 37 ans

N° C 5201 — 59 ans
C 5394 — 66 ans
C 6141 — 22 ans
C 6214 — 63 ans

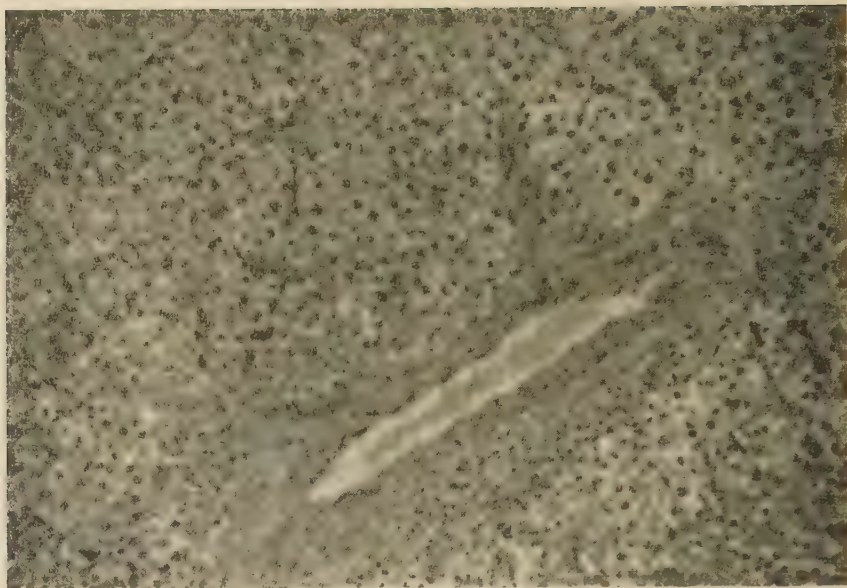


FIGURE 5 : Stroma-réaction commune peu développée d'un séminome-goniome. Noter l'infiltrat lympho-histiocytaire discret, cernant un capillaire sanguin. (obs. n° 8, coupe n° C 7122/1)

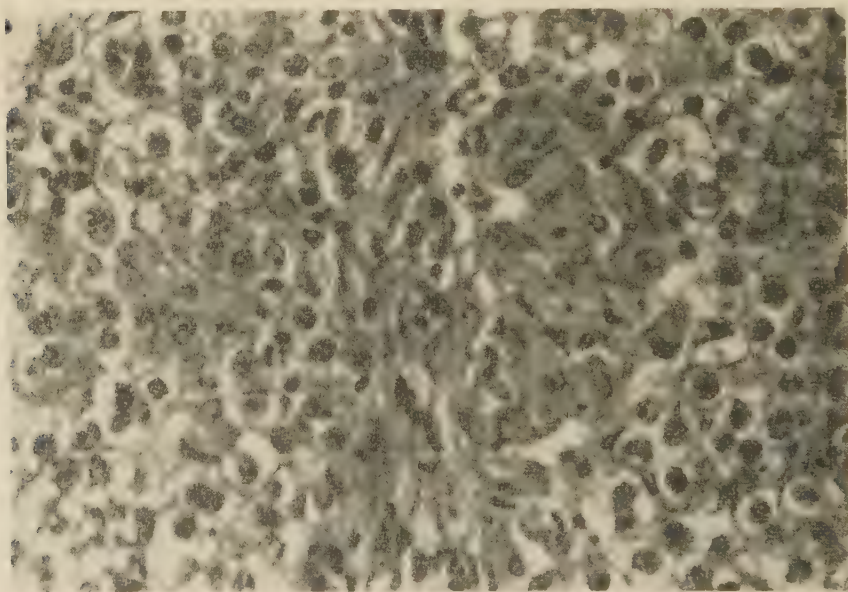


FIGURE 6 : Stroma-réaction à cellules épithélioïdes d'un séminome-goniome. Petit foyer ovoïde de cellules épithélioïdes, jouxtant un faisceau conjonctif et disposé au sein de cellules tumorales typiques et parfaitement vivaces (obs. n° 7, coupe n° B 9397)

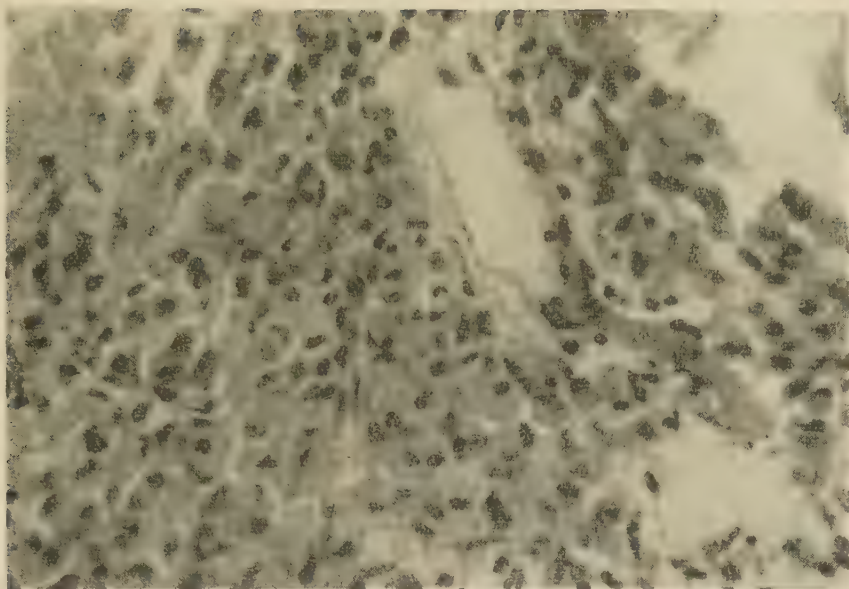


FIGURE 7 : Granulome expérimental par injection intra-testiculaire de lécithine pure : nappe d'histiocytes lipophagiques, disposés autour d'un capillaire sanguin (rat, coupe n° C 5875/I)

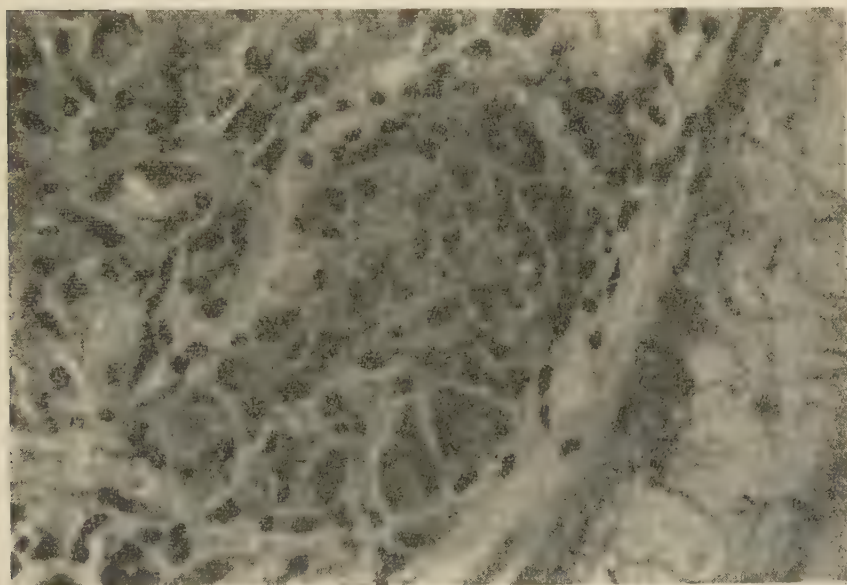


FIGURE 8 : Granulome expérimental par injection de céphaline pure : structure folliculaire et épithélioïde développée le long d'un faisceau conjonctif. Remarquer sa ressemblance avec la structure épithélioïde de la figure 6 (rat, coupe n° C 6361/II)

CHAPITRE DEUXIEME

COMPTES RENDUS EXPERIMENTAUX

Pour ne pas rendre fastidieuse la lecture de ces protocoles expérimentaux, nous donnerons quelques compte-rendus « types » en précisant, pour les autres préparations, les particularités ou les éléments nouveaux qu'elles comportent.

I. — INJECTION DE LÉCITHINE DE LECITHINE A 30 %

A) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE

• GRANULOMES DE 3 A 25 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 5717 I (granulome de 3 jours)

Foyer de nécrose et de dégénérescence de tubes séminipares atteints de désintégration acidophile, baignant au milieu du produit injecté, visible sur la coupe sous forme de nappes faiblement acidophiles ou grossièrement réticulées. Tout à l'entour, se remarque une zone exsudative inflammatoire comprenant des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires neutrophiles et de nombreux histiocytes lipophagiques disposés en plages denses.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 5738 I (granulome de 6 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente; il n'existe aucune formation nodulaire épithélioïde.

— Coupe n° C 5764 I (granulome de 10 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente. Cependant, à noter de très rares groupements folliculaires épithélioïdes parmi les plages lipophagiques.

— Coupe n° C 5792 I (granulome de 14 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente. Cependant, le foyer inflammatoire subit une certaine organisation conjonctive et les histiocytes lipophagiques se groupent en massifs.

— Coupe n° C 5808 I (granulome de 18 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente.

— Coupe n° C 5832 I (granulome de 21 jours)

Le prélèvement n'a intéressé que la périphérie de la lésion et la structure reste inchangée.

— Coupe n° C 5848 I (granulome de 25 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant une hyperplasie des formations leydigiennes, particulièrement marquée dans le tissu interstitiel bordant la lésion.

● GRANULOMES DE 28 A 53 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 5859 I (granulome de 28 jours)

La lésion comporte deux zones :

— une zone centrale où les tubes séminipares sont atteints de nécrose acidophile et sont plongés dans un tissu interstitiel légèrement enflammé, parsemé de quelques lipophages.

— une région périphérique où les tubes séminipares nécrosés sont partiellement calcifiés et où il existe une hyperplasie leydigienne importante. A noter que certains tubes sont partiellement résorbés par des cellules géantes macrophagiques.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 5875 I (granulome de 32 jours — *fig. n° 7*)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Cependant, aucune calcification des tubes séminipares, en périphérie des lésions, n'a été aperçue.

— Coupe n° C 5893 I (granulome de 35 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 5905 I (granulome de 39 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 5933 I (granulome de 42 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Cependant, à noter quelques points particuliers :

- les lésions semblent de plus en plus circonscrites ;
- les précipitations calciques dans la nécrose des tubes sont particulièrement importantes ;
- l'hyperplasie leydigienne est également très marquée ;
- de nombreux tubes séminipares nécrosés sont partiellement résorbés par des cellules géantes macrophagiques formant de véritables granulomes à corps étrangers.

— Coupe n° C 5953 I (granulome de 46 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant que des cellules inflammatoires lympho-plasmo-histiocytaires sont nombreuses dans une région du prélèvement, formant un véritable massif inflammatoire, tranchant sur un fond de fibres et de cellules conjonctives.

— Coupe n° C 5971 I (granulome de 49 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 5986 I (granulome de 53 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant que la trame conjonctive est de plus en plus marquée.

B) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE LÉCITHINE A 5 %

● GRANULOME DE 4 A 25 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 5906 I (granulome de 4 jours)

Le prélèvement n'a intéressé qu'une zone circonscrite de la lésion en périphérie du granulome. Les tubes séminipares dont les éléments sont dégénératifs ou nécrosés, sont plongés dans un tissu interstitiel, riche en cellules inflammatoires communes, lympho-histiocytaires et polynucléaires, avec des lipophages assez nombreux.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 5934 I (granulome de 7 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente. Cependant, les lipophages semblent beaucoup plus nombreux et il existe à l'intérieur de certains tubes, d'énormes cellules comprenant de nombreuses petites sphères très colorées par l'hématoxyline et qui semble correspondre à des spermato-phages tels qu'ils ont été décrits par BELL et GUYGOU.

— Coupe n° C 5954 I (granulome de 12 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Cependant, au sein du tissu interstitiel enflammé se remarquent quelques cellules géantes, mais il n'existe aucune formation nodulaire ou folliculaire.

— Coupe n° C 5972 I (granulome de 14 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant que la plupart des tubes sont atteints de nécrose ou de dégénérescence d'une façon diffuse et non systématisée et qu'il existe en outre une hyperplasie leydigienne très importante.

— Coupe n° C 5987 I (granulome de 18 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant de petits amas de précipitations calciques dans certains tubes ainsi que quelques follicules giganto-cellulaires et histiocytaires.

— Coupe n° C 6004 I (granulome de 21 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 6025 I (granulome de 25 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Signalons une petite formation folliculaire épithélioïde au niveau de la capsule.

• GRANULOMES DE 28 A 42 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6049 I (granulome de 28 jours)

La lésion testiculaire est caractérisée par deux zones :

- une zone centrale où les tubes séminipares sont nécrosés en totalité et sont disposés dans un tissu interstitiel discrètement enflammé et dont les éléments sont de type commun ;
- une zone périphérique où les tubes partiellement calcifiés sont parfois résorbés par des granulomes macrophagiques et où il existe une hyperplasie leydigienne marquée.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6076 I (granulome de 32 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Les lipophages ne sont plus retrouvés.

— Coupe n° C 6094 I (granulome de 35 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 6120 I (granulome de 39 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter que la lésion est de plus en plus circonscrite.

— Coupe n° C 6150 I (granulome de 42 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

C) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE LÉCITHINE A 1 %

• GRANULOMES DE 3 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6015 I (granulome de 3 jours)

Le prélèvement a intéressé une petite partie du granulome qui est caractérisé par une nappe d'histiocytes communs, vaguement épithélioïdes, ainsi que des polynucléaires neutrophiles et que des cellules fibroblastiques. Cette nappe a des limites mal tracées au contact de tubes séminipares remplis d'un matériel dégénératif, de nécrose avec, ça et là, des spermatophages.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6027 I (granulome de 6 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente.

— Coupe n° C 6051 I (granulome de 9 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 6096 I (granulome de 16 jours)

Les prélèvements n'ont pas intéressé la lésion.

— Coupe n° C 6145 I (granulome de 23 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant quelques granulomes macrophagiques résorbant certains tubes nécrosés ainsi qu'un follicule épithélioïde près de l'albuginée.

— Coupe n° C 6177 I (granulome de 30 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Cependant l'hyperplasie leydigienne est discrète.

— Coupe n° C 6227 I (granulome de 37 jours)

Les divers prélèvements n'ont pas permis de retrouver la lésion.

— Coupe n° C 6275 I (granulome de 44 jours)

La lésion est localisée en périphérie de l'organe et comprend des tubes séminipares nécrosés dégénératifs et partiellement calcifiés, disposés dans un tissu conjonctif interstitiel inflammatoire aux mailles conjonctives lâches avec peu de cellules à type de lymphocytes, plasmocytes et histiocytes.

D) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE
DE LÉCITHINE A 0,5 %

• GRANULOMES DE 3 A 16 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6110 I (granulome de 3 jours)

La lésion est caractérisée par plusieurs nodules formés de cellules inflammatoires à type de lymphocytes, d'histiocytes communs ou lipophages, avec quelques cellules géantes. Un de ces nodules comprend un magma central de nécrose, piqueté de polynucléaires altérés et cernés d'une bordure lymphohistiocytaire. A noter que les tubes séminiparés de cette région sont dégénératifs et comprennent dans leur lumière quelques spermatophages.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6122 I (granulome de 6 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 6147 I (granulome de 9 jours)

Les prélèvements n'ont pas intéressé le granulome. Seuls quelques tubes séminiparés présentent des spermatophages et il est à noter une hyperplasie leydigienne discrète.

— Coupe n° C 6179 I (granulome de 16 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

• GRANULOMES DE 23 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6229 I (granulome de 23 jours)

La lésion est circonscrite au centre du testicule et comprend deux zones :

— une zone centrale formée de tubes séminiparés nécrosés, partiellement calcifiés avec de rares spermatophages ;

— une zone périphérique où les tubes calcifiés sont plongés dans un tissu conjonctif inflammatoire, dont les éléments cellulaires sont de type lymphocytaire, histiocytaire et plasmocytaire et où se remarque une hyperplasie leydigienne marquée.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6277 I (granulome de 30 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Cependant les précipitations calciques intra-tubulaires y sont beaucoup plus importantes, il n'existe pas de spermatophages et la résorption des tubes nécrosés y est plus marquée.

- Coupe n° C 6310 I (granulome de 37 jours)
La lésion est identique à celle des coupes précédentes.
- Coupe n° C 6361 I (granulome de 44 jours)
La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

II. — INJECTION DE CÉPHALINE

A) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE CÉPHALINE A 30 %

• GRANULOMES DE 3 A 18 JOURS

a) *Compte rendu type :*

- Coupe n° C 5717 II (granulome de 3 jours)
Foyer de nécrose et de dégénérescence formé de tubes séminipares atteints de désintégration acidophile, baignant au milieu du produit injecté, visible sur la coupe sous forme de nappes faiblement acidophiles ou grossièrement réticulées. Tout à l'entour se remarquent des micro-abcès et des lésions inflammatoires exsudatives, riches en lymphocytes, en polynucléaires neutrophiles et surtout en histiocytes épithélioïdes. Ces derniers se disposent en larges nappes et n'ébauchent de vagues structures folliculaires qu'en de rares endroits, situés assez loin du foyer de désintégration. A noter que certaines de ces structures sont centrées par des polynucléaires altérés.

b) *Aspects particuliers :*

- Coupe n° C 5758 II (granulome de 6 jours)
La lésion est identique à celle de la coupe précédente. En périphérie de la lésion, les formations folliculaires épithélioïdes sont de plus en plus nombreuses, polycycliques, centrées ou non par quelques cellules géantes ou une nécrose grumeleuse acidophile.
- Coupe n° C 5764 II (granulome de 10 jours)
La lésion est identique à celle de la coupe précédente.
- Coupe n° C 5792 II (granulome de 14 jours)
La lésion est identique à celle de la coupe précédente, mais le prélèvement n'a intéressé que la périphérie du granulome.
- Coupe n° C 5808 II (granulome de 18 jours)
La lésion est identique à celle de la coupe précédente.

• GRANULOMES DE 21 A 49 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 5832 II (granulome de 21 jours)

La lésion est caractérisée par une région centrale où les tubes séminipares ont subi une nécrose acidophile, sont partiellement calcifiés et sont plongés dans un tissu d'inflammation productive comprenant de vastes plages d'histiocytes épithélioïdes souvent groupés en périphérie, en follicules typiques centrés par quelques cellules géantes. Il s'y ajoute une deuxième région, limitant la première, où les tubes séminipares sont simplement dégénératifs et où l'hyperplasie leydigienne est marquée.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 5848 II (granulome de 25 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant une précipitation calcique à l'intérieur de certains tubes nécrosés, une résorption de ces tubes par des granulomes macrophagiques et enfin, plusieurs nodules épithélioïdes, polycycliques, centrés par quelques cellules géantes et disséqués par une sclérose de pénétration.

— Coupe n° C 5859 II (granulome de 28 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 5875 II (granulome de 32 jours)

Les divers prélèvements effectués n'ont pas intéressé la lésion.

— Coupe n° C 5893 II (granulome de 35 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes et beaucoup plus circonscrite.

— Coupe n° C 5905 II (granulome de 39 jours)

La lésion présente trois aspects pathologiques :

— deux micro-abcès à centre nécrosé, piquetés de corps tingibles et cernés de massifs denses de polynucléaires altérés ;

— un tissu inflammatoire situé autour des abcès et composé de nappes épithélioïdes, où s'individualisent des follicules centrés par des cellules géantes. Les tubes séminipares situés dans ce tissu ont subi une nécrose acidophile importante avec, par places, des calcifications ;

— plusieurs follicules épithélioïdes situés en périphérie composés d'un centre lipidique, avec quelques cellules géantes de grande taille, un cercle de cellules épithélioïdes, à disposition palissadique ; enfin un réseau conjonctif circonscrit l'ensemble lésionnel et pénètre par une fine trame conjonctive entre les éléments cellulaires. A noter une hyperplasie leydigienne marquée.

— Coupe n° C 5933 II (granulome de 42 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes, mais sans micro-abcès; à noter que les follicules épithélioïdes sont nettement limités avec de nombreuses cellules géantes et que l'ensemble repose sur un trame conjonctive fine mais nette.

— Coupe n° C 5943 II (granulome de 47 jours)

La lésion comprend deux zones :

- l'une centrale formée de tubes nécrosés, réalisant une vaste plage acido-phile;
- l'autre périphérique, sous la capsule, où les tubes sont dégénératifs, ou partiellement calcifiés, ou encore résorbés par des cellules macrophagiques. Les éléments inflammatoires interstitiels sont de type lympho-histiocytaire. Aucun nodule épithélioïde n'a été aperçu.

— Coupe n° C 5971 II (granulome de 49 jours)

La lésion est située en plein testicule et comprend deux zones :

- l'une centrale où les tubes séminipares sont désintégrés et plongés dans un tissu interstitiel riche en cellules épithélioïdes, groupés en massifs ou en nodules avec de rares cellules géantes;
- l'autre périphérique où les tubes séminipares sont partiellement calcifiés ou en voie de résorption macrophagique.

— Coupe n° C 5986 II (granulome de 53 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter que les groupements épithélioïdes folliculaires sont nombreux, et que la calcification des tubes séminipares y est très marquée.

B) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE
DE CEPHALINE A 5 %

● GRANULOMES DE 4 A 14 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 5906 II (granulome de 4 jours)

Foyer de nécrose et de dégénérescence situé au centre de l'organe formé de tubes séminipares, atteint de désintégration acidophile, baignant au milieu du produit injecté et d'un magma fibrineux grossièrement réticulé.

Tout à l'entour, se remarquent des lésions inflammatoires et exsudatives, comprenant outre des cellules lympho-histiocytaires, des nappes denses d'histiocytes épithélioïdes au sein desquels s'individualisent de véritables formations folliculaires nombreuses, de tailles variées, souvent centrées par une nécrose acidophile, parsemées de polynucléaires plus ou moins altérés.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 5934 II (granulome de 7 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant que les follicules sont extrêmement nombreux, centrés par plusieurs cellules géantes plurinucléées et que certains tubes plus ou moins nécrosés comportent dans leur lumière quelques spermatophages.

— Coupe n° C 5954 II (granulome de 12 jours)

Le prélèvement n'a intéressé que la périphérie de la lésion et seules sont à retenir des formations nodulaires épithélioïdes, centrées ou non par une nécrose riche en polynucléaires altérés.

— Coupe n° C 5972 II (granulome de 14 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter simplement qu'au centre des nappes épithélioïdes se remarque un véritable micro-abcès.

• GRANULOMES DE 18 A 42 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 5987 II (granulome de 18 jours)

La lésion comporte deux zones :

— une zone centrale où les tubes séminipares totalement nécrosés sont plongés dans un tissu interstitiel inflammatoire riche en nappes d'histiocytes épithélioïdes et de cellules géantes, souvent groupés en follicules dont les éléments vaguement palissadiques se disposent autour d'un centre nécrotique, piqué de polynucléaires altérés;

— la deuxième zone périphérique comprend un ensemble de tubes séminipares dégénératifs, comportant de nombreux spermatophages et disposés au sein d'un tissu leydigien hyperplasique.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6004 II (granulome de 21 jours)

Les divers prélèvements effectués sur l'organe n'ont pas intéressé la lésion.

— Coupe n° C 6025 II (granulome de 25 jours)

La lésion comporte également deux zones comme la coupe C 5987. Il est à noter une hyperplasie leydigienne marquée, quelques spermatophages dans les lumières des tubes, mais aucune précipitation calcique n'y est retrouvée.

— Coupe n° C 6049 II (granulome de 28 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente, mais les altérations sont très diffuses et il existe une précipitation calcique dans les tubes séminipares dégénérés sous-capsulaires, ainsi qu'une hyperplasie leydigienne marquée.

— Coupe n° C 6076 II (granulome de 32 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Les cellules géantes y sont particulièrement nombreuses et de tailles variées.

— Coupe n° C 6120 II (granulome de 39 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 6150 II (granulome de 42 jours)

La lésion comporte toujours deux zones, comme dans les coupes précédentes, mais il est à noter comme caractère particulier que de nombreuses souillures exogènes introduites au moment de l'injection se retrouvent dans les nappes épithélioïdes et à l'intérieur du cytoplasme de certains macrophages.

C) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE CEPHALINE A 1 %

• GRANULOMES DE 3 A 9 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6015 II (granulome de 3 jours)

Le prélèvement a intéressé la périphérie du granulome et sous la capsule se remarquent des tubes séminipares dégénératifs plongés dans un tissu interstitiel inflammatoire riche en histiocytes épithélioïdes parsemés de nombreuses cellules géantes au cytoplasme clair. Aucune formation nodulaire n'a été retrouvée.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6027 II (granulome de 6 jours)

La lésion, située au centre de l'organe, est formée de tubes séminipares ayant subi une désintégration acidophile, disposés au sein d'un tissu interstitiel inflammatoire qui comprend de nombreux follicules épithélioïdes, riches en cellules géantes de toutes tailles, pressés les uns contre les autres et parfois centrés par un amas de nécrose acidophile, piqué de polynucléaires altérés.

Tout à l'entour, les tubes séminipares dégénératifs montrent de nombreux spermatophages et sont associés à une hyperplasie leydigienne marquée.

— Coupe n° C 6051 II (granulome de 9 jours)

Les prélèvements n'ont intéressé que la périphérie de la lésion où les follicules épithélioïdes et les cellules géantes sont particulièrement nombreux et présentent les mêmes caractères décrits précédemment.

• GRANULOMES DE 16 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6096 II (granulome de 16 jours)

La lésion intra-parenchymateuse est caractérisée par un amas dense à contours polycycliques, formé de cellules géantes, de tailles variées, pressées les unes contre les autres ou groupées en petits follicules, tranchant sur un fond monomorphe d'histiocytes épithélioïdes et de cellules inflammatoires à type lympho-plasmo-histiocytaire. Ça et là se remarquent des tubes séminipares totalement nécrosés. A noter que le trajet de l'injection est visualisé par une traînée de cellules épithélioïdes qui joignent le foyer à l'albuginée où se remarquent quelques tubes nécrosés extra-capsulaires. L'ensemble est cerné de tubes séminipares dégénératifs.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6145 II (granulome de 23 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Cependant, la trame conjonctive y est plus importante et, en périphérie, se remarquent des précipitations calciques nombreuses associées à une hyperplasie leydigienne marquée.

— Coupe n° C 6177 II (granulome de 30 jours)

Le prélèvement n'a intéressé que la périphérie de la lésion qui présente les mêmes caractères décrits précédemment.

— Coupe n° C 6227 II (granulome de 37 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant que les précipitations calciques sont importantes, surtout dans les tubes périphériques et que, ça et là, se remarquent des granulomes de résorption de certains tubes nécrosés, avec une hyperplasie leydigienne marquée.

— Coupe n° C 6275 II (granulome de 44 jours)

La lésion est particulièrement circonscrite mais conserve les mêmes caractères décrits précédemment.

D) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE
DE CEPHALINE A 0,5 %

• GRANULOME DE 3 A 9 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6110 II (granulome de 3 jours)

La lésion est située au centre du parenchyme testiculaire et est formée de tubes séminipares ayant subi une désintégration acidophile et plongés au sein

de lésions inflammatoires exsudatives. Ça et là se remarquent des flaques de substance lipidique disposées dans des massifs cellulaires riches en histiocytes épithélioïdes et en cellules géantes, avec de nombreux polynucléaires altérés, des plasmocytes, lymphocytes et histiocytes; à noter quelques spermatophages dans la lumière de certains tubes séminipares.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6122 II (granulome de 6 jours)

Les divers prélèvements n'ont pas intéressé la lésion.

— Coupe n° C 6147 II (granulome de 9 jours)

Le prélèvement n'a intéressé que la périphérie de la lésion et seuls sont à retenir trois petits massifs nodulaires épithélioïdes à contours irréguliers, centrés par quelques cellules géantes.

• GRANULOMES DE 16 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6179 II (granulome de 16 jours)

Granulomes histiocytaires macrophagiques, vaguement circulaires, situés peu profondément et émettant une large traînée en direction de l'albuginée.

La lésion correspond à un amas dense d'éléments libres polymorphes, parmi lesquels prédominent des histiocytes arrondis et épithélioïdes; il s'y ajoute quelques plasmodies à 15 ou 30 noyaux, et d'assez rares lymphocytes diffusément répartis. Au contact immédiat d'un tel granulome apparaissent des tubes séminipares atteints d'une fine nécrose acidophile avec, parfois, des précipitations calciques cernées ça et là d'un granulome de résorption macrophagique.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6229 II (granulome de 23 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes, mais extrêmement discrète, car le prélèvement n'a intéressé que la périphérie de la lésion. A noter cependant une précipitation calcique intra-tubulaire assez marquée.

— Coupe n° C 6277 II (granulome de 30 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes, mais elle est plus circonscrite et il existe, au sein des nappes épithélioïdes, des souillures exogènes probablement introduites au moment de l'injection.

— Coupe n° C 6310 II (granulome de 37 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° 6361 II (granulome de 44 jours — *fig. 8*)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

III. — INJECTION DU STÉARATE DE SODIUM

A) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE STEARATE DE SODIUM A 5 %

• GRANULOMES DE 4 A 18 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 5907 I (granulome de 4 jours)

Vastes lésions d'inflammation aiguë suppurée, situées au centre de l'organe et formées de tubes séminipares totalement nécrosés baignant dans la substance injectée et dans un magma fibrineux, parsemé de nombreux polynucléaires altérés.

Tout à l'entour, se remarquent des lésions inflammatoires exsudatives avec cellules lymphocytaires, histiocytaires et polynucléaires, étouffant des tubes séminipares dont les éléments sont dégénératifs et comprennent de nombreux spermatophages.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 5935 I (granulome de 7 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente. A noter cependant que le tissu inflammatoire productif périphérique est particulièrement riche en histiocytes lipophagiques.

— Coupe n° C 5955 I (granulome de 12 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Cependant il existe au centre de la lésion un abcès et le tissu de granulation circonscrivant la cavité purulente est riche en nappes d'histiocytes lipophagiques.

— Coupe n° C 5973 I (granulome de 14 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Il existe cependant un follicule épithélioïde extra-capsulaire disposé autour de tubes séminipares nécrosés.

— Coupe n° C 5988 I (granulome de 18 jours)

La lésion présente une zone d'inflammation aiguë suppurée, située au centre de l'organe et formée de tubes séminipares totalement nécrosés et baignant dans la substance injectée, riche en polynucléaires altérés et en nids microbiens.

Tout à l'entour se remarque un tissu d'inflammation productive avec des cellules lipophagiques disposées en nappes ou en amas autour de tubes séminipares nécrosés partiellement calcifiés ou résorbés par des cellules macrophagiques.

• GRANULOMES DE 21 A 39 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6005 I (granulome de 21 jours)

La lésion est relativement circonscrite et comprend deux zones :

- une zone centrale où les tubes séminipares ayant subi une désintégration acidophile sont plongés dans un tissu interstitiel inflammatoire riche en lymphocytes, histiocytes et lipophages;
- une zone périphérique où les tubes séminipares sont partiellement calcifiés et où il existe une discrète hyperplasie leydigienne.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6026 I (granulome de 25 jours)

La lésion est identique à celle des lésions précédentes, mais le prélèvement n'intéresse que la périphérie du granulome.

— Coupe n° C 6050 I (granulome de 28 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 6077 I (granulome de 32 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant que le tissu interstitiel inflammatoire est particulièrement pauvre en éléments cellulaires lympho-plasmo-histiocytaires et que les calcifications intra-tubulaires sont très importantes.

— Coupe n° C 6095 I (granulome de 35 jours).

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Cependant la résorption des tubes nécrosés y est très marquée, sous forme de plasmodés ou même d'histiocytes fusiformes et épithélioïdes.

— Coupe n° C 6121 I (granulome de 39 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

B) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE
DE STEARATE DE SODIUM A 1 %

• GRANULOMES DE 3 A 9 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6112 I (granulome de 3 jours)

Large plaques intéressant le centre du testicule et formées d'un magma de tubes désintégrés, baignant dans l'œdème et dans une substance fibrineuse, riche en éléments inflammatoires, à type de polynucléaires altérés. Le processus inflammatoire aigu s'étend loin dans le tissu conjonctif interstitiel sans que se remarque un tissu de granulation important, en périphérie.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6124 I (granulome de 6 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente. A noter cependant qu'il existe une irruption en dehors de la capsule du parenchyme testiculaire lésé et que certains tubes séminipares présentent dans leur lumière quelques spermatophages.

— Coupe n° C 6149 I (granulome de 9 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Le tissu inflammatoire productif périlésionnel présente quelques lipophages et, sous la capsule, se remarquent plusieurs follicules d'allure épithélioïde.

• GRANULOMES DE 16 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6181 I (granulome de 16 jours)

La lésion du parenchyme testiculaire comprend deux zones :

- une zone centrale où les tubes séminipares sont atteints de désintégration acidophile et se trouvent plongés dans un tissu de sclérose inflammatoire peu abondant occasionnellement parsemé de lymphocytes, d'histiocytes et de lipophages;
- une zone périphérique où les tubes séminipares sont imprégnés de sels calciques et sont partiellement résorbés par des macrophages pluri-nucléés. Il s'y associe une hyperplasie leydigienne marquée.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6231 I (granulome de 23 jours)

Les lésions sont moins systématisées que dans la coupe précédente, mais tous les éléments décrits s'y retrouvent.

— Coupe n° C 6279 I (granulome de 30 jours)

Les lésions sont relativement circonscrites, mais présentent les mêmes caractères décrits précédemment. A noter cependant que les lipophages ne sont plus retrouvés dans le tissu inflammatoire et que les spermatophages sont particulièrement nombreux dans la lumière des tubes dégénérés.

— Coupe n° C 6312 I (granulome de 37 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Il n'y a en particulier plus de systématisation, la plupart des tubes subissent une précipitation calcique, le tissu conjonctif interstitiel est peu abondant et ses fibres collagènes dessinent des mailles larges entre lesquelles les éléments inflammatoires sont peu nombreux.

— Coupe n° C 6363 I (granulome de 44 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. Les précipitations

calciques y sont particulièrement importantes, la résorption des tubes nécrosés y est très marquée et le tissu conjonctif interstitiel y est beaucoup plus dense que dans les autres lésions.

C) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE STEARATE DE SODIUM A 0,5 %

• GRANULOMES DE 3 A 9 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6111 I (granulome de 3 jours)

Le parenchyme testiculaire est centré par un micro-abcès formé d'une plage de tubes séminipares nécrosés baignant dans de l'œdème et dans la substance injectée, au sein de laquelle se groupent des massifs denses de polynucléaires altérés.

Tout à l'entour, se remarque un tissu inflammatoire interstitiel, très peu épais, riche en lipophages et en histiocytes communs.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6123 I (granulome de 6 jours)

Le prélèvement n'a intéressé que la périphérie de la lésion qui présente d'ailleurs les mêmes caractères décrits précédemment. A noter qu'il existe quelques spermatophages dans la lumière de certains tubes dégénératifs et que le tissu inflammatoire interstitiel présente quelques lipophages.

— Coupe n° C 6148 I (granulome de 9 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente.

• GRANULOMES DE 16 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6180 I (granulome de 16 jours)

La lésion ébauche deux zones différentes, malgré son étendue peu importante où l'on retrouve un centre avec des tubes dégénératifs et nécrosés et une zone périphérique où les tubes sont partiellement calcifiés, l'ensemble étant plongé dans un tissu inflammatoire commun.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6230 I (granulome de 23 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant que certains tubes séminipares dégénératifs sont particulièrement résorbés par des macrophages plurinucléés, que la précipitation calcaïque intra-tubulaire est importante et que l'hyperplasie leydigienne est très marquée.

— Coupe n° C 6278 I (granulome de 30 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. L'atteinte tubulaire y est beaucoup moins systématisée que dans la coupe précédente.

— Coupe n° C 6311 I (granulome de 37 jours)

La lésion est extrêmement localisée et est de même type que celle décrite précédemment.

— Coupe n° C 6362 I (granulome de 44 jours)

Large zones où se remarquent sans systématisation, côte à côte, des tubes séminipares nécrosés, calcifiés ou partiellement résorbés par des granulomes macrophagiques associés à une sclérose importante du tissu interstitiel.

IV. — INJECTION DE CASÉINATE DE SODIUM

A) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE CASEINATE DE SODIUM A 5 %

• GRANULOMES DE 4 A 39 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 5907 II (granulome de 4 jours)

La presque totalité des tubes séminipares de l'organe sont dégénératifs ou ont subi une désintégration acidophile; ils sont plongés au sein de lésions inflammatoires exsudatives riches en cellules lympho-histiocytaires. A leur niveau, les tubes séminipares partiellement dégénérés montrent de nombreux spermatophages.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 5935 II. (granulome de 7 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente, mais est beaucoup plus circonscrite.

— Coupe n° C 5955 II (granulome de 12 jours)

La lésion est du même type, mais extrêmement localisée.

— Coupe n° C 6013 II (granulome de 14 jours)

Le prélèvement n'a intéressé que la périphérie du granulome et les lésions y sont identiques.

— Coupe n° C 5988 II (granulome de 18 jours)

Les divers prélèvements effectués au niveau de l'organe n'ont pas permis de retrouver le granulome.

— Coupe n° C 6005 II (granulome de 21 jours)

La lésion est identique à celle de la coupe précédente.

— Coupe n° C 6026 II (granulome de 25 jours)

Les lésions sont peu importantes, sous-capsulaires et formées de tubes séminipares nécrosés ou calcifiés dont certains sont partiellement résorbés par des granulomes macrophagiques et sont disposés dans un tissu inflammatoire interstitiel commun.

— Coupe n° C 6050 II (granulome de 28 jours)

Les divers prélèvements effectués au niveau de l'organe n'ont pas permis de retrouver le granulome.

— Coupe n° C 6077 II (granulome de 32 jours)

Les lésions sont peu importantes, extra-capsulaires et formées de tubes séminipares nécrosés ou calcifiés dont certains sont partiellement résorbés par des granulomes macrophagiques et sont disposés dans un tissu inflammatoire interstitiel commun.

— Coupe n° C 6095 II (granulome de 35 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes, mais les précipitations calciques intra-tubulaires y sont plus importantes et les phénomènes de résorption des tubes nécrosés plus marqués.

— Coupe n° C 6121 II (granulome de 39 jours)

Les divers prélèvements effectués au niveau de l'organe n'ont pas permis de retrouver le granulome.

B) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE CASEINATE DE SODIUM A 1 %

• GRANULOMES DE 3 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6112 II (granulome de 3 jours)

La lésion est minime, caractérisée par quelques tubes séminipares dont les éléments sont dégénératifs.

— Coupe n° C 6124 II (granulome de 6 jours)

Lésion sous-capsulaire, formée de tubes séminipares nécrosés en totalité ou dont les éléments sont dégénératifs avec quelques spermatophages, plongés dans un tissu interstitiel inflammatoire riche en histiocytes communs.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6149 II (granulome de 9 jours)

Lésion périphérique caractérisée par des tubes nécrosés ou partiellement

calcifiés et dans lesquels les éléments sont parfois dégénératifs, plongés dans un tissu interstitiel conjonctif très lâche parsemé de quelques lymphocytes, plasmocytes, histiocytes.

— Coupe n° C 6181 II (granulome de 16 jours)

Le prélèvement n'a intéressé que la périphérie du granulome et les lésions y sont identiques.

— Coupe n° C 6231 II (granulome de 23 jours)

Les mêmes remarques que la coupe précédente s'appliquent à ces lésions.

— Coupe n° C 6279 II (granulome de 30 jours)

Les divers prélèvements effectués au niveau de l'organe n'ont pas permis de retrouver le granulome.

— Coupe n° C 6312 II (granulome de 37 jours)

Les divers prélèvements effectués au niveau de l'organe n'ont pas permis de retrouver le granulome.

— Coupe n° C 6363 II (granulome de 44 jours)

Le prélèvement n'a pas intéressé la lésion. Seuls sont à noter quelques tubes séminipares nécrosés où les éléments sont simplement dégénératifs.

C) INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE CASEINATE DE SODIUM A 0,5 %

• GRANULOMES DE 3 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6111 II (granulome de 3 jours)

La lésion est localisée et minime, caractérisée par quelques tubes séminipares dont les éléments sont dégénératifs.

— Coupe n° C 6123 II (granulome de 6 jours)

Le prélèvement n'a intéressé que la périphérie de la lésion. A noter cependant quelques spermatophages dans la lumière de certains tubes dégénératifs.

— Coupe n° C 6148 II (granulome de 9 jours)

Une zone pathologique relativement localisée comprend côte à côte sans aucune systématisation : des tubes séminipares, totalement nécrosés ou partiellement nécrosés et contenant de nombreux spermatophages; un infiltrat inflammatoire interstitiel, riche en lymphocytes, plasmocytes, histiocytes communs; une glande endocrine hyperplasée.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6180 II (granulome de 16 jours)

La coupe présente des lésions discrètes de dégénérescence de certains tubes avec une petite hyperplasie leydigienne.

— Coupe n° C 6230 II (granulome de 23 jours)

Zone pathologique relativement localisée, comprenant côte à côte sans systématisation :

— des tubes séminipares totalement nécrosés ou partiellement nécrosés, avec de nombreux spermatophages, quelques granulomes macrophagiques résorbant ces tubes;

— un infiltrat inflammatoire interstitiel riche en lymphocytes polynucléaires communs, avec hyperplasie marquée de la glande interstitielle.

— Coupe n° C 6278 II (granulome de 30 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes. A noter cependant que les précipitations calciques intra-tubulaires sont particulièrement marquées.

— Coupe n° C 6311 II (granulome de 37 jours)

La lésion est identique à celle des coupes précédentes.

— Coupe n° C 6362 II (granulome de 44 jours)

Les lésions présentent les mêmes caractères que nous avons précédemment décrits, mais elles sont réparties de façon diffuse dans toute l'aire du parenchyme testiculaire.

V. — INJECTION DE SÉRUM GLUCOSÉ HYPERTONIQUE A 30 %

• GRANULOMES DE 3 A 44 JOURS

a) *Compte rendu type :*

— Coupe n° C 6016 II (granulome de 3 jours)

Le testicule est centré par un foyer allongé d'inflammation exsudative et nécrotique commune; ce foyer comprend un amas nécrotique central parsemé de polynucléaires neutrophiles normaux ou altérés, et une épaisse couronne d'éléments libres, lympho-histiocytaires ou polynucléaires neutrophiles.

Tout à l'entour, se remarquent des tubes séminipares dégénératifs ou remplis de cellules nécrosées; ces mêmes tubes pathologiques se retrouvent sous la forme d'une mince traînée reliant le foyer inflammatoire à l'albuginée, et certains d'entre eux font même hernie à l'extérieur par une minuscule solution de continuité capsulaire.

Aucune réaction histiocyttaire n'a été relevée.

— Coupe n° C 6028 I-II (granulome de 6 jours)

Le testicule est remanié par trois types de lésions qui s'ébauchent :

- une nécrose acidophile de coagulation d'un assez grand nombre de tubes séminipares dont certains sont entièrement vidés de leur contenu ;
- une fibrose inflammatoire très jeune, à substance fondamentale, infiltrée d'œdème se disposant dans l'interstice des tubes nécrosés ;
- une hyperplasie leydigienne importante dont les éléments sont de type immature ou adulte.

b) *Aspects particuliers :*

— Coupe n° C 6052 I-II (granulome de 9 jours)

La lésion présente les mêmes aspects décrits précédemment.

— Coupe n° C 6097 I-II (granulome de 16 jours)

La lésion présente les mêmes aspects décrits précédemment.

— Coupe n° C 6146 I-II (granulome de 23 jours)

La lésion présente les mêmes aspects décrits précédemment.

— Coupe n° C 6178 I-II (granulome de 30 jours)

La lésion présente les mêmes aspects décrits précédemment.

— Coupe n° C 6228 I-II (granulome de 37 jours)

La lésion présente les mêmes aspects décrits précédemment, mais est beaucoup plus circonscrite.

— Coupe n° C 6276 I-II (granulome de 44 jours)

La lésion présente les mêmes aspects décrits précédemment.

Conclusions

I. — Certaines tumeurs malignes, les séminomes-goniomes testiculaires et ovariens en particulier, suscitent une stroma-réaction cancéreuse spécialement riche en amas ou en trainées de cellules épithélioïdes comparables à celles de l'inflammation tuberculeuse spécifique. Il est généralement admis que la présence de ces cellules épithélioïdes dépend de substances lipoidiques libérées par la nécrose des tissus néoplasiques.

Parmi de telles substances, nous avons essayé de mettre les phospholipides en évidence, grâce à des techniques histochimiques, des dosages biochimiques, des recherches chromatographiques et des études expérimentales.

II. — Les seules techniques histochimiques que nous ayons pu utiliser furent celles de BAKER et celles de PEARSE au méthasol fast-blue. Elles nous ont paru insuffisantes et d'interprétation délicate.

III. — Le dosage des phospholipides a été effectué par une méthode indirecte basée sur la détermination de la quantité du phosphore intratumoral. Il a intéressé les tissus suivants :

- 8 tumeurs malignes munies d'une stroma-réaction épithélioïde (1 séminome-goniome ovarien ; 6 séminomes-goniomes testiculaires ; 1 dysembryome testiculaire) ;
- 8 tumeurs malignes dépourvues d'une stroma-réaction épithélioïde ou tumeurs à stroma-réaction commune (1 séminome-goniome ovarien ; 2 séminomes-goniomes testiculaires ; 4 dysembryomes testiculaires ; 1 lymphosarcome testiculaire) ;
- 9 testicules normaux.

La confrontation des résultats permet d'affirmer que les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde sont plus riches en phosphore tissulaire total et en phosphore phospholipidique que les tumeurs à stroma-réaction commune et que les testicules normaux.

IV. — L'identification des phospholipides par chromatographie sur papier a été plus restreinte :

- 6 tumeurs malignes à stroma-réaction épithélioïde (1 séminome-gonionome ovarien ; 4 séminomes-gonionomes testiculaires ; 1 dys-embryome testiculaire) ;
- 6 tumeurs malignes à stroma-réaction commune (1 séminome-gonionome ovarien ; 1 séminome-gonionome testiculaire ; 4 dysembryomes testiculaires) ;
- 3 testicules normaux.

L'analyse comparative des chromatogrammes fait apparaître que les tumeurs à stroma-réaction épithélioïde contiennent plus de lécithines (phosphatidylcholine) et de céphalines (phosphatidyléthanolamine et phosphatidylsérine) que les tumeurs à stroma-réaction commune et que les testicules normaux. Les phosphatidylsérines sont surtout représentatives des néoplasmes à stroma-réaction épithélioïde.

V. — Nos tentatives de reproduction expérimentale de la réaction épithélioïde ont porté sur 78 rats blancs. Elles ont consisté en injections intra-testiculaires de phospholipides et de produits de contrôle. Nos constatations peuvent se schématiser ainsi :

- les céphalines à type de phosphatidyléthanolamine provoquent de façon courante une réaction épithélioïde majeure dont les éléments se disposent souvent en follicules ou en nodules ornés de cellules géantes ;
- les lécithines et le stéarate de sodium réalisent une réaction histiocytaire lipophagique intense exceptionnellement accompagnée de rares cellules épithélioïdes ;
- le caséinate de sodium qui est une protéine phosphorée et le sérum glucosé hypertonique à 30 % ne déclenchent qu'une réaction inflammatoire aiguë nécrosante de type commun.

VI. — Une étude comparative de nos diverses investigations nous autorise à classer les phospholipides parmi les facteurs variés susceptibles de déterminer une réaction épithélioïde. Dans le cas très spécial de la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes des tumeurs ovariennes et testiculaires, il se peut qu'ils agissent électivement par leur fonction éthanolamine et même, de façon plus précise, par le radical NH_2 libre de cette dernière.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DELARUE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

Bibliographie

- ANDERSON (R.), GERAINT (J.), PETERS (P.M.) et THOMSON (A.D.). — Local sarcoid tissue reactions. (*The Lancet*, 9 juin 1962, vol. I, n° 7241, pp. 1211-1213.)
- ASSELINEAU (J.). — «Lipides», pp. 251 à 274. In: E. LEDERER, Chromatographie en chimie organique et biologie. (Paris, Masson, 1960, vol. 2, fasc. 3.)
- BACCIONI (R.). — Sul significato e l'istogenesi delle reazioni giganto-cellulari nei tumori maligni epiteliali. (*Archivio «De Vecchi» per l'Anatomia Pathologica e la Medicina*, 1957, vol. 25, fasc. 2, pp. 925-940.)
- BASILE (A.). — Ricerche istochimiche del granuloma tuberculare. (*Ann. Biol. Norm. e Pat.*, 1947, vol. I-4.)
- Il ricambio dei lipidi nell'inflamazione tuberculare. (*Ann. Biol. Norm. e Pat.*, 1947, vol. I-4.)
- BATZENSCHLAGER (A.), PRÉVOT (R.). — L'orché-épididymite chronique histiocytaire et giganto-cellulaire résorptive. (*Journal d'Urologie*, 1959, n° 7-8, vol. 65, pp. 566-577.)
- BELLOD (D.). — Reazioni istioidi giganto-cellulari in un epitelioma epibulbare a sedelimbare. (*Archivio «De Vecchi» per l'Anatomia Pathologica e la Medicina Clinica*, 1957, vol. 26, fasc. I, pp. 285-308.)
- BLACK (M.M.). — Lymph node reactivity in cancer patients. (*Surgery, Gyn. and Obst.*, 1960, vol. 110, pp. 477-487.)
- BLANC (W.A.). — Syndromes nouveaux de pathologie adipeuse. (*Thèse de Médecine*, Genève, 1951, n° 1.968.)
- BRET (J.), LEGROS (R.) et DUPERRAT (B.). — Tuberculose utéro-annexielle. (Paris, Masson, 1956.)
- BRIGGS (A.P.). — Some applications of the colorimetric phosphate method. (*Biological Chemistry Journal*, 1924, vol. 59, pp. 255-264.)
- BRONZINI (E.). — Sulla tubercolosi negly adenolinfomi. (*Archivio Italiano di Anatomia e Istologica Pathologica*, 1960, vol. 34, pp. 153-160.)
- CABANNE (F.), BARON (Ch.), DUSSERRE (P.) et MICHIELS (R.). — Etude anatomo-clinique et histochimique de séminomes ovariens et testiculaires bilatéraux. (*Société Anatomique de Paris*, séance du 19 mai 1962, Lausanne.)

- CHÈVREMONT (M.). — Biologie des cellules histiocytaïres (S.R.F.). (*Bordeaux Chir.*, 1955, fasc. 3, pp. 150-157.)
- Recherche sur l'origine, la distribution, les caractères cytologiques et les propriétés biologiques des histiocytes et des macrophages par la méthode de la culture des tissus. (*Arch. Biol.*, 1942, vol. 53, pp. 281-492.)
- CHOUICROUN (N.). — Les lésions de la tuberculose peuvent être engendrées par une substance extraite du bacille. (*C.R. Acad. Sc.*, 1940, vol. 210, pp. 511-513.)
- Les lésions tuberculeuses produites à distance par une substance chimique définie extraite du bacille. Premières données sur la constitution de cette substance. (*C.R. Acad. Sc.*, 1940, vol. 210, pp. 749-750.)
- Sur un antigène lipoidique extrait du bacille tuberculeux. (*C.R. Acad. Sc.*, 1946, vol. 223, pp. 104-106.)
- COLLET (A.), DANIEL-MOUSSARD (H.). — Analyse des lipides dans les lésions expérimentales par silice et réaction tissulaire vis-à-vis des phospholipides extraits de ces lésions. (*Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques*, 1961, vol. 6, pp. 897-904.)
- DEGOS (R.), CIVATTE (J.). — Granulomes silicotiques et maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 6 avril 1962.)
- DELARUE (J.). — Le stroma cancéreux. In: Le problème biologique du cancer. (Paris, Masson, 1947, pp. 65-66.)
- DELARUE (J.), PAILLAS (J.). — Les lésions tuberculeuses associées aux cancers bronchiques. Etude anatomique. (*Presse Médicale*, 1955, vol. 63, n° 86, pp. 1688-1792.)
- DELAUNAY (A.) et collaborateurs. — Réactions histologiques provoquées chez le cobaye par l'injection de lipo-polysaccharides extraits du bacille de Koch. (*Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie*, 1951, vol. 145, pp. 650-652.)
- DUPONT (A.). — A propos d'images histologiques de sarcoïdoses de Boeck observées dans des cicatrices anciennes. (*Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, Strasbourg, Besançon, 1961, VI, pp. 24-25.)
- DUREUX (J.B.), RAUBER (G.), BEUREY (J.), LAMY (P.), ROUSSELOT (B.) et ANTHAINE (D.). — Leucose et sarcoïdose (à propos d'un cas de lymphose aleucémique avec aspects histopathologiques de sarcoïdose ganglionnaire et de lymphoréticulose cutanée maligne ; évolution leucémique terminale). (*Revue Médicale de Nancy*, 1960, vol. 85, p. 778.)
- DUSERRÉ (P.). — Contribution à l'étude expérimentale des réactions inflammatoires à cellules épithélioïdes (essai portant sur les phospholipides). (*Mémoire pour le Certificat d'Anatomie Pathologique*, Lyon, 1^{er} juin 1962.)
- ELIMAN (P.). — L'associazione di carcinoma bronchiale e sarcoïdose. (*Brit. J. Tub.*, 1958, vol. 52, p. 218 ; — *Abst. Minerva Medica*, 1959, vol. 50, n° 43, p. 1704.)

- FALLON (J.T.). — Specific tissue reaction to phospholipids ; a suggested explanation for the similitary of the lesions of silicosis and pulmonary tuberculosis. (*Canad. Medic. Assoc. J.*, 1937, vol. 36, p. 223.)
- FORENCE (R.), SABIN (M.D.). — Cellular reactions to tuberculo proteins compared with reactions to tuberculo lipids. (*Journal of Experimental Medicine*, 1938, vol. 68, pp. 837-853.)
- FRÉDÉRIC (J.), RACADOT (J.). — Transformation de cellules cultivées *in vitro* en cellules épithélioïdes et géantes sous l'action d'un extrait de bacilles tuberculeux. (*Archives d'Anatomie Microscopique et de Morphologie Expérimentale*, 1955, vol. 44, n° 1, pp. 56-69.)
- FRIEDMAN (M.). — Sarcoidosis of the Spleen. (*The American Journal of Pathology*, 1944, vol. 20, p. 621.)
- FRUHLING (L.), BATZENSCHLAGER (A.), BLUM (E.) et LUTZ (C.A.). — La prostatite chronique histiocytaire et giganto-cellulaire résorptive. (*Journal d'Urologie*, 1959, n° 12, vol. 65, pp. 903-915.)
- GENTOU (C.). — Contribution à l'étude pronostique du cancer : analyse chromatographique des lipides sériques chez des cancéreuses du sein non traitées. Résultats obtenus en fonction du stade évolutif. (*Thèse Méd.*, Paris, 1961, n° 958.)
- GHERARDI (Ch.). — Localized lymph node sarcoïdosis associated with carcinoma of the bile ducts. Report of a case. (*Arch. of Pathol.*, 1950, vol. 49, pp. 163-168.)
- GOLDEBERG (G.M.). — Follicular lipodiosis of the spleen, a study of the mode of lipid transport with reference to the lymphatics of the spleen. (In reprinted from the *American Journal of Pathology*, 1958, vol. 34, n° 6, pp. 1123-1137.)
- GORTON (G.). — Malignant tumours and sarcoid reactions in regional lymph nodes. (*Acta Radiologica*, 1957, vol. 47, n° 5, pp. 381-392.)
- GOUYGOU (G.). — La spermatogénèse au contact des tumeurs du testicule. (*Soc. Française d'Urologie*, 17 mai 1954.)
- HACK (M.H.). — Analysis of lipids by spot tests on filter-paper disk chromatograms. (*Biochemical Journal*, 1953, vol. 54, pp. 602-605.)
- HASS (G.M.). — Tissue reaction to natural oils and fractional therapy. (*Arch. Path.*, 1938, vol. 26, p. 956.)
- HARTZ (P.H.), VAN DER SAR (A.). — Tuberculoid reaction in a retroperitoneal neurocytoma. (*American Journal of Clinical Pathology*, 1945, vol. 15, p. 477.)
- HELLER (E.L.). — Tuberculoid reaction in ovarian dysgerminoma. (*Archives of Pathology*, 1943, vol. 35, pp. 674-680.)
- HERBELUVAL (R.). — A propos de cas de maladie de Hodgkin à début atypique. Rapport avec la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. (*Revue Médicale de Nancy*, 1960, vol. 85, pp. 762-771.)

- HERBUT (Peter A.). — Dysgerminoma. In Gynecological and obstetrical pathology. (London, Kimpton, 1953, pp. 487-491.)
- HERTIG (Arthur J.), GORE (F.). — Tumors of the female sex organs. Part. 3. Tumors of the ovary and fallopian tube. (Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1961.)
- HIRSCH (E.F.). — Embolie pulmonary lesions produced in rabbits by human fat containing fatty acids or soaps. (*Arch. Path.*, 1936, vol. 21, p. 765.)
- HOLLANDER (A.). — Histochemical comparaison of Boeck's sarcoid with other cutaneous granulomas. (*Archives of Dermatology*, 1960, vol. 81, pp. 944-946.)
- HUGUENIN (R.P.), FAUVET (J.) et BOURDIN (J.). — Cancer et tuberculose. (*Sem. des Hôpitaux Paris*, 1949, vol. 5, n° 73, pp. 3016-3021.)
- HURLEY (H.J.) et SCHELLEY (W.B.). — The colloidal state as a stimulus for non-allergic epithelioid granulomas: experimental studies in man with pure sodium stearate and palmitate. (*The Journal of Investigative Dermatology*, 1959, vol. 33, n° 4, pp. 203-220.)
- IRGANS (S.). — Darier-Roussy's sarcoid. (*Dermatologica*, 1959, vol. 119, n° 5, pp. 300-308.)
- ISING (U.). — Foreign-body granuloma resulting from the use of starch glove powder and surgery. (*Acta Chirurgica Scandinavia*, 1960, vol. 120, fasc. 2-3, pp. 95-99.)
- JORGENSEN (G.). — Sarkoidose (Morbus-Besnier-Boeck-Schaumann) und trauma. (*Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, 1961, vol. 207, pp. 431-455.)
- KIMMELSTIEL (P.), LAAS (E.). — Morphologische Studien zur frage des Lipoid-antagonismus (nebst einem Beitrag zur Künstlichen Cerebrosidose). (*Beitr. z. Path. Anat. und Z. Allg. Path.*, 1934, vol. 93, p. 417.)
- KISSEL (P.). — Réticulose maligne et sarcoïde. A propos d'un cas de lympho-réticulose maligne avec aspect histopathologique ganglionnaire à type sarcoïde. Envahissement sanguin terminal par des cellules lymphocytoïdes. (*Nouvelle Revue Française Hémat.*, 1961, vol. I, n° 4, p. 625.)
- KOGL (F.). — Metabolism and functions of phosphatides, investigations on the phosphatides of some experimental tumours. (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1960, 63, vol. 6, pp. 558-568.)
- KOURILSKY (R.), VERLEY (J.M.), GRESLAND (P.). — Etude histologique comparative des intradermo-réactions à la tuberculine et aux lipopolysaccharides du bacille tuberculeux chez les sujets allergiques. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1960, vol. 144, n° 3-4, pp. 47-49.)
- KRAUSPE (C.). — Zur frage der sogenannten epitheloidzelligen retikulose. (*Archivio « de Vecchi » per l'Anatomia Patologica e la Medicina Clinica*, 1960, vol. 31, fasc. 1-3, pp. 269-287.)
- LACOURT (M.). — Réactions giganto-cellulaires et tissulaires consécutives aux injections hypodermiques de corps étrangers. (*Thèse Méd. Nancy*, 1927-1928, n° 395.)

- LAFFARGUE (P.), MUSSINI-MONTPPELLIER (J.). — Hyperplasie des cellules interstitielles d'un testicule atteint de chorio-épithéliome. (*Bull. Alger Carcinologie*, 1954, vol. 7, n° 24, pp. 489-490.)
- LAMY (P.). — Adénopathies sarcoïdiques au cours de cancers bronchiques. (*Revue Médicale de Nancy*, 1960, vol. 85, pp. 772-777.)
- LAMY (P.), PIERSON (B.). — Le problème nosologique du syndrome de Besnier-Boeck-Schaumann. (*Revue Médicale de Nancy*, 1960, vol. 85, pp. 716-723.)
- LEA (Ch.), RHODES (D.N.) et STOLL (R.D.). — Phospholipids on the chromatographic separations of glycerophospholipids. (*Biochem. J.*, 1955, vol. 60, pp. 353-363.)
- LECLERC-MARZIN (M.P.). — Sur une association de tuberculose et de carcinome gastrique. (*Thèse Médicale*, Paris, 1959, n° 412.)
- LENNERT (K.). — Tuberkuloide (sarkoidartige) Reaction bei Carcinomen. In Lymphknoten diagnostik in Schnitt und Ausstrich. Cytologie und Lymphadenitis. (*Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, Lubarsch und F. Henke, Berlin, 1961, Springer Verlag, pp. 308-313.)
- LEVIN (E.), ALBERT (S.) et JHONSON (R.M.). — Metabolism of phospholipids associated with cell divisions. (*Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1956, vol. 64, pp. 272-277.)
- Phospholipid metabolism during hypertrophy and hyperplasia in rat prostates and seminal vesicles. (*Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1955, vol. 56, pp. 59-65.)
- LEVIN (E.), JHONSON (R.M.) et ALBERT (S.). — Phospholipid metabolism in cell fractions of regenerating liver. (*Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1958, vol. 73, pp. 247-254.)
- LICHTMAN (A.L.), MC DOLALD (J.R.), DIXON (C.F.) et MANN (F.C.). — Talc granuloma. (*Surgery, Gyn. and Obst.*, 1948, vol. 83, n° 4, pp. 531-546.)
- LISON (L.). — Histochimie et cytochimie animale. (Paris, Gauthier-Villars, 1953, 2^e édit., Test de Baker, p. 377.)
- MARINETTI (G.V.) et STOTZ (E.). — Chromatography of phospholipids on silicic acid impregnated paper. (*Biochimics et Biophysica Acta*, 1956, vol. 21, p. 168.)
- MARTIN (J.F.) et CABANNE (F.). — La stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes. (III^e Session de la Section d'Anatomo-Pathologie de l'Union Médicale Méditerranéenne, Toulouse, 4 juin 1956; in « Les réticuloses », Toulouse, Labadie éd., 1957, pp. 21-37.)
- Endartérite lipidique et stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes. (*Société Anatomique*, 6 juin 1957; in *Archives d'Anatomie Pathologique*, 1958, n° 3, pp. A/299-A/302.)
- MARTIN (J.F.), CABANNE (F.) et FÉROLDI (J.). — L'endartérite lipidique post-radium-thérapique des épithéliomas du col et du corps utérin. (*Bull. Assoc. Franç. Et. Cancer*, 1954, vol. 41, n° 1, pp. 95-110.)

- MASCHIO. — Studio sperimentale sul granuloma da acidi grassi. (*Rivista di Anatomia Pathologica e di Oncologia*, 1958, vol. 14, n° 4, pp. 465-487.)
- MASMONTEIL (F.). — Coexistence d'une épididymite tuberculeuse, d'un séminome et d'une maladie de Hodgkin. (*Bulletin et Mémoires de la Société des Chirurgiens de Paris*, 1959, vol. 49, n° 4, pp. 71-72.)
- MASSON (P.). — Séminomes ovariens. (*Bull. et Mém. Soc. Anat. de Paris*, 1912, vol. 87, p. 402.)
- Tumeurs humaines. Histologie, diagnostics et techniques. (Paris, Maloine, 1956, 2^e éd. ent. rev. et augm. In-8°, viii-1214, p. 450, fig., 12 pl. h.-t.)
- MEDES (G.), THOMAS (A.) et WEINHOUSE (S.). — Metabolism of neoplastic tissue. A study of lipid synthesis in neoplastic tissue slices *in vitro*. (*Cancer Research*, 1953, vol. 13, pp. 27-29.)
- MEHREGAN (A.H.). — Necrobiosis lipoidica with sarcoid reaction. (*Archives of Dermatology*, 1961, vol. 83, n° 1, pp. 143-145.)
- MICHAEL (M.). — Sarcoidosis: disease or syndrome. (*American Journal of the Medical Sciences*, 1958, vol. 235, n° 2, pp. 148-153.)
- MOAK (H.). — On the occurrence of carcinoma and tuberculosis in the same organ or tissue. (*Journal of Medical Research*, 1902, vol. 8, pp. 128-147.)
- MUELLER (C.W.), TOPKINS (P.) and LAPP (X.A.). — Dysgerminoma of the ovary. An analysis of 427 cases. (*American Journal Obst. Gynec.*, 1950, vol. 60, pp. 153-159.)
- MULLANEY (J.). — Experimental production of spermatic granuloma in rats. (*Nature*, 1962, vol. 194, pp. 487-488.)
- NADEL (E.M.) et ACKERMAN (L.V.). — Lesions resembling Boeck's sarcoid, in lymph nodes draining an area containing a malignant neoplasm. (*American Journal of Clinical Pathology*, 1950, vol. 20, pp. 952-957.)
- NEWMAN (B.) et POPE (R.H.). — A case of intestinal lipodystrophy Whipple's disease simulating Boeck's sarcoid. (*Gastroenterology*, 1948, vol. 2, n° 1, p. 120.)
- NICKERSON (D.A.). — Boeck's sarcoid. (*Archives of Pathology*, 1937, vol. 24, n° 2, p. 19.)
- NOVAK and NOVAK. — Dysgerminoma of the ovary. In Gynecologic and obstetric pathology. (Philadelphia and London, Saunders Compagny, 1958, pp. 405-413.)
- OBERLING (Ch.). — Le cancer. In *Traité de Médecine*. (Paris, Masson, 1951, vol. 3, p. 306, Le stroma; pp. 315-316, Lipides.)
- PASCAUD (M.). — Les phospholipides en biologie animale. (*Pathologie et Biologie*, 1959, vol. 7, n° 9-10, pp. 1097-1104.)
- PEARSE (A.G.E.). — Copper phtalocyanins as phospholipids stains. (*Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, 1955, vol. 70, n° 2, pp. 554-557.)

- POLONOVSKI (M.), BOULANGER (P.), MACHEBŒUF (M.) et ROCHE (J.). — « Les sécrétions ». In *Biochimie médicale*. (Paris, 1952, 5^e éd., Masson, pp. 654-661.)
- RANDALL (F.J.), SPALDING (J.E.). — Simultaneous carcinoma and tuberculosis of the colon. Report of a case and review of the literature. (*British Journal of Surgery*, 1956, vol. 42, p. 372.)
- RAVINA (A.). — Développement d'un lupus tuberculeux sur l'emplacement d'un baso cellulaire. (*Presse Médicale*, 1959, vol. 67, n° 12, pp. 465-466.)
- REFVEM (O.). — The pathogenesis of Boeck's disease (sarcoidosis). Investigations on the significance of foreign bodies, phospholipids and hypersensitivity in the formation of the sarcoid tissue. (*Acta Med. Scandinavia*, 1954, vol. 149, suppl. 294, p. 1146.)
- The pathogenesis of sarcoid tissue. (*III^e Congrès Int. Méd. Int.*, Stockholm, septembre 1954; — *Acta Medica Scandinavia*, 1956, vol. 154, suppl. 312, pp. 408-436.)
- RICHTER (K.). — Pelvic lymph node tuberculosis and stage cervical carcinoma. (Beckenlymphknotentuberkulose und carcinoma colli O.) Geburtsh und Frauenh. (*International Abstracts of Surgery*, 1958, vol. 106, n° 2, pp. 165-166.)
- RUSSEL (M.), FRIEDMAN (N.B.). — Studies in general biology of sperm: experimental production of spermatoc granuloma. (*Journ. of Urol.*, 1951, vol. 65, pp. 650-654.)
- SABIN (F.R.). — Cellular reactions to fractions from tubercle bacilli. (*American Review of Tuberculosis*, 1941, vol. 44, p. 415.)
- Effet des trois fractions lipidiques isolées de la coque du bacille de Koch. (*Journal Exp. Méd.*, 1938, vol. 68, p. 853.)
- SABIN (F.R.), DOAN (C.A.). — The biological reactions in rabbits to the protein and phosphatide fractions from the chemical analysis of human tubercle bacilli. (*The Journal of Experimental Medicine*, 1927, vol. 46, pp. 645-670.)
- SACCA (F.P.). — Granulomi tubercoloidi (istologia, morfo-e patogenesi). (*Minerva Medica*, Torino, 1961, in-8°, x-12 p., fig.)
- SCHATTENBERG (H.J.), HARRIS (W.H.). — Malignant granuloma cell tumor with pseudotubercles. (*American Journal of Pathology*, 1946, vol. 22, n° 1, p. 539.)
- SCHILLER (W.). — Dysgerminom und Tuberculose. (*Archiv für Gynäkologie*, 1934, vol. 156, p. 513.)
- Recent findings in solid ovarian tumours. (*Journal Obst. Gynaec. Brit. Emp.*, 1936, vol. 43, pp. 1135-1144.)
- SCHNEIDER (R.). — Structure des phospholipides. (*Thèse Méd.*, Strasbourg, 1954, n° 28.)
- SON (Q.). — Contribution à l'étude de l'association tuberculose et cancer en otorhino-laryngologie. (*Thèse Méd.*, Toulouse, 1959, n° 23.)

- SYMMERS (W.St.C.). — Localized tuberculoid granuloma associated with carcinoma. Their relationship to sarcoidosis. (*Am. Journ. of Pathology*, 1951, vol. 27, p. 493.)
- TEILUM (G.). — Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis (paramyloidosis) in the reticulo-endothelial system in Boeck's sarcoid and other condition. A morphologic immunity reaction. (*American Journal of Pathology*, 1948, vol. 24, n° 1, p. 389.)
- TOURNIER (J.). — Le caséum en phtisiologie. (*Thèse Méd.*, Paris, 1950, n° 508.)
- TUNG PUI POON, FORBUS (W.D.). — Sudden death due to myocardial sarcoidosis with a comment on the etiology of sarcoid. (*Archives of International Medicine*, 1959, vol. 104, pp. 77-778.)
- UMIKER (W.). — Interstitial cell hyperplasia in association with testicular tumors: a study of its relationship to urinary gonadotrophins, testicular atrophy and histological type of tumor. (*Journ. of Urology*, novembre 1954, vol. 72, n° 5, pp. 895-903.)
- VILLARD (S.), MARTIN (J.F.). — Coexistence de cancer et de tuberculose du sein dans des ganglions axillaires. (*Bull. Ass. Franç. Et. Cancer*, 1933, vol. 22, n° 2, pp. 128-140.)
- WARNER (N.E.). — Lipogranulomatous pseudosarcoid. (*Annals of International Medicine*, 1956, vol. 45, n° 4, pp. 662-673.)
- WEINTRAUB (L.R.), ROSENBLATT (P.) and BRAUDMAN (L.). — Dysgerminoma of the ovary with associated tuberculoid reaction in lungs and lymph nodes. (*American Journal Obst. Gynec.*, 1951, vol. 61, pp. 1167-1170.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	17
----------------------	----

Première partie

GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE I. — Aspects morphologiques de la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes	21
CHAPITRE II. — Hypothèses histogénétiques concernant la stroma-réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes	26
CHAPITRE III. — Structure chimique des phospholipides	29

Deuxième partie

RECHERCHE DES PHOSPHOLIPIDES INTRA-TISSULAIRES

CHAPITRE I. — Technique histochimique	36
CHAPITRE II. — Dosages biochimiques	41
CHAPITRE III. — Chromatographie	58

Troisième partie

TENTATIVES DE REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE D'UNE RÉACTION ÉPITHÉLIOIDE

CHAPITRE I. — Caractéristiques générales de l'expérimentation	67
CHAPITRE II. — Résultats	71
CHAPITRE III. — Commentaires	76

Quatrième partie

ESSAI DE SYNTHÈSE

I. — Résumé de nos constatations histologiques, biochimiques et expérimentales	83
II. — Phospholipides intra-tissulaires et pathogénie de la stroma-réaction à cellules épithélioïdes	84
III. — Phospholipides intra-tissulaires et histogénèse	86

Cinquième partie

OBSERVATIONS

CHAPITRE I. — Tumeurs testiculaires et ovariennes	91
CHAPITRE II. — Comptes rendus expérimentaux	104
CONCLUSIONS	127
BIBLIOGRAPHIE	129

